ISSN 0037-8437

# ANALES
DE LA
# SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

AÑO 2013 - VOLUMEN 250 - Nº 2

SUMARIO

# SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

## JUNTA DIRECTIVA 2013 - 2015

# ANALES

DE LA

# SOCIEDAD CIENTIFICA
# ARGENTINA

AÑO 2013 - VOLUMEN 250 - Nº 2




Avda. SANTA FE 1145
C1059ABF BUENOS AIRES - ARGENTINA
Correo Electrónico: sociedad@cientifica.org.ar
www.cientifica.org.ar

## EX PRESIDENTES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

| | | |
|---|---|---|
| 1872-1874 | Ing. | Luis A. Huergo |
| 1874-1875 | Dr. | Juan J. J. Kyle |
| 1875-1877 | Ing. | Pedro Pico |
| 1877-1878 | Ing. | Guillermo White |
| 1878-1879 | Ing. | Luis A. Huergo |
| 1879-1880 | Dr. | Valentín Balbín |
| 1880-1881 | Dr. | Carlos Berg |
| 1881-1882 | Ing. | Luis A. Huergo |
| 1882-1883 | Dr. | Carlos Berg |
| 1883-1885 | Ing. | Guillermo White |
| 1885-1886 | Ing. | Luis A. Viglione |
| 1886-1887 | Dr. | Estanislao S. Zeballos |
| 1887-1889 | Dr. | Valentín Balbín |
| 1889-1891 | Dr. | Carlos Maria Morales |
| 1891-1892 | Ing. | Eduardo Aguirre |
| 1892-1893 | Dr. | Juan J. J. Kyle |
| 1893-1894 | Ing. | Carlos Bunge |
| 1894-1895 | Ing. | Miguel Iturbe |
| 1895-1896 | Dr. | Carlos Maria Morales |
| 1896-1897 | Dr. | Angel Gallardo |
| 1897-1898 | Ing. | Domingo Nocetti |
| 1898-1900 | Ing. | Dr. Marcial R. Candiotti |
| 1900-1901 | Dr. | Manuel B. Bahía |
| 1901-1902 | Dr. | Carlos Maria Morales |
| 1902-1903 | Ing. | Carlos Echagüe |
| 1903-1904 | Ing. | Emilio Palacio |
| 1904-1906 | Dr. | Carlos Maria Morales |
| 1906-1908 | Ing. | Gral. Arturo M. Lugones |
| 1908-1909 | Ing. | Otto Krause |
| 1909-1910 | Ing. | Vicente Castro |
| 1910-1911 | Dr. | Francisco P. Moreno |
| 1911-1912 | Ing. | Vicente Castro |
| 1912-1913 | Gral. | Dr. Agustín Alvarez |
| 1913-1914 | Ing. | Santiago E. Barabino |
| 1914-1915 | Dr. | Francisco P. Lavalle |
| 1915-1917 | Ing. | Nicolás Besio Moreno |
| 1917-1919 | Dr. | Carlos Maria Morales |
| 1919-1923 | Ing. | Santiago E. Barabino |
| 1923-1927 | Ing. | Eduardo Huergo |
| 1927-1929 | Ing. | Nicolás Besio Moreno |
| 1929-1933 | Dr. | Nicolás Lozano |
| 1933-1937 | Ing. | Nicolás Besio Moreno |
| 1937-1943 | Ing. | Jorge W. Dobranich |
| 1943-1946 | Dr. | Gonzalo Bosch |
| 1946-1949 | Ing. | José M. Páez |
| 1949-1951 | Ing. | Dr. Eduardo María Huergo |
| 1951-1953 | Dr. | Abel Sánchez Díaz |
| 1953-1955 | CERRADA | |
| 1955-1956 | Dr. | Abel Sánchez Díaz |
| 1956-1959 | Dr. | Eduardo Braun Menéndez |
| 1959-1962 | Ing. | Pedro Longhini |
| 1962-1964 | Dr. | Pablo Negroni |
| 1964-1970 | Ing. | José S. Gandolfo |
| 1970-1976 | C. de Nav. | Emilio L. Díaz |
| 1976-1988 | Ing. Agr. | Eduardo Pous Peña |
| 1988-1989 | Ing. | Augusto L. Bacqué |
| 1989-1992 | Ing. | Lucio R. Ballester |
| 1993-1999 | Dr. | Arturo Otaño Sahores |
| 1999-2001 | Dr. | Andrés O. M. Stoppani |
| 2001-2005 | Dr. | Alfredo Kohn Loncarica |
| 2005-2009 | Dr. | Jorge R. A. Vanossi |
| 2009-2013 | Dr. | Angel Alonso |

# ESTADO DEL ARTE EN RECONOCIMIENTO FACIAL

**Pereyra, Pamela; Zelasco, José Francisco; Donayo, Judith**

Laboratorio de Estereología y Mecánica Inteligente
Facultad de Ingeniería
Universidad de Buenos Aires

## RESUMEN

El reconocimiento facial se base en métodos biométricos no invasivos. y que no necesita conocimiento ni colaboración del sujeto que se trata de reconocer. Consiste en comparar la información obtenida por medio de un cierto tratamiento de una o más imágenes con la información análoga almacenada en una base de datos y que corresponde a distintos sujetos.
Desde hace varias décadas distintas estrategias, métodos y algoritmos se han venido empleando para lograr este objetivo lo que ha dado lugar a un esfuerzo considerable de distintos grupos de investigación. y que. sin embargo, no ha sido plenamente alcanzado por lo que, esta temática, continúa teniendo una importante dinámica.
En este artículo se aborda la descripción de las distintas estrategias y métodos indicando los algoritmos puestos en juego. De esta manera servirá de referencia para futuras investigaciones y eventuales desarrollos en el área.
Las soluciones se clasifican según se trate en cada caso no solo de los algoritmos utilizados sino también de las heurísticas empleadas y del tipo de información. sea en dos o tres dimensiones. que se adquiera y/o se procese.
Palabras clave reconocimiento facial. Reconocimiento facial 2D. Estereoscopía. Geodésicas. geometría deferencial.

### 1.- Introducción

El progreso computacional de las últimas décadas, permitió automatizar el reconocimiento facial modelizando los mecanismos de la percepción visual de los seres humanos con el objeto de poder emplearlo en diversos campos de aplicación (Tabla 1). siendo principalmente en los casos que se requiere mejorar la seguridad. En la actualidad los métodos biométricos para el reconocimiento de las personas resultan de sumo interés. debido a que los métodos convencionales. como de solicitar algún documento de identidad. el uso de una tarjeta electrónica o contraseña personal. no son ni suficientemente seguros. ni prácticos.
El reconocimiento facial es un método biométrico interesante dada su característica particular de no invasivo, por lo cual puede ser usado incluso sin el conocimiento y colaboración del sujeto.

Diversas técnicas se han implementado a fin de realizar un reconocimiento facial. Siendo el reconocimiento mediante modelos 3D uno de los últimos caminos que se ha abordado y con mayor expectativa de éxito.

| Áreas | Aplicaciones Especificas |
|---|---|
| Entretenimiento | videos juegos, realidad virtual, programas entrenamiento<br>interacción robot- humano, interacción computadora - .humano |
| Tarjetas Inteligentes | Licencias de conducir, programas de ayuda social<br>pasaporte, documento de identidad nacional, registración de voto<br>fraudes en asistencia social |
| Seguridad de la Información | supervisión adulta de TV, ingreso a sesión en dispositivo portátil y/o PC<br>seguridad en aplicaciones, seguridad en base de datos, encriptación de archivos<br>seguridad intranet, acceso a Internet, registros médicos<br>Seguridad en terminales comerciales |
| Aplicación de la ley y vigilancia | control CCVT, vigilancia avanzada por video , análisis pasado el evento<br>robo en tiendas, seguimiento e investigación de sospechoso |

**Tabla 1**– Aplicaciones típicas de reconocimiento facial. Tabla de [1]

### 1.1.- Comienzos De La Estereoscopia

La humanidad, desde sus comienzos, ha pretendido representar las imágenes de su alrededor en forma tri-dimensional [2]. Es el caso de los primeros pintores en las famosas cuevas de Lascaux, datadas de 16.000 años. En la cueva francesa, bajo la luz tenue de la antorcha, pueden tomar una calidad tridimensional las representaciones de ciervos, búfalos u otras escenas de animales como se muestra en la figura 1.



**Figura 1:** Pintura de cueva de Lascaux

El interés por el fenómeno de la tridimensionalidad visual se remonta a la Grecia clásica. En el siglo III A.C. el matemático griego Euclides, estudió en su tratado titulado "Óptica" la relación entre la visión en relieve y el hecho de que los seres humanos dispongan de dos ojos. Ya en el siglo II de nuestra era, el médico griego Galeno describiría también lo que supuso una profundización de una teoría razonada de la visión de la perspectiva a través de los dos ojos. Supo, por observación, que si se tapaba un ojo, la imagen del entorno cambiaba ligeramente. [2].

Sería en 1833 cuando se descubre un dispositivo notablemente sencillo que reproduce la tridimensionalidad: El estereoscopio de Charles Wheatstone (ver figura 2), un físico escocés que trabajó antes de que se inventara la fotografía, fue el primer y principal avance que conduciría a toda una larga cadena de aparatos e invenciones para ver en relieve. Dicho estereoscopio constaba de dos espejos colocados en ángulo con respecto al observador y una imagen situada frente a cada espejo. Wheatstone llegó a la conclusión de que las diferencias visuales, que presentan ambos ojos eran el origen de la percepción en relieve.

Pocos años después, David Brewster, un científico e inventor escocés, diseñó y construyó la primera cámara fotográfica estereoscópica, con la que obtuvo las primeras fotografías en relieve. Y construyó también un visor con lentes para observarlas. [2].

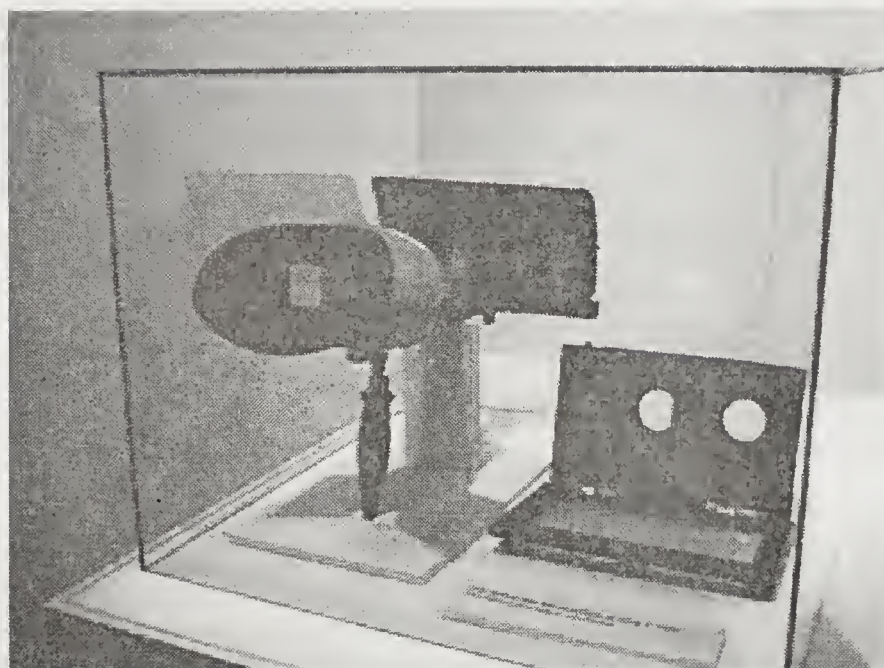


**Figura 2:** Estereoscopio de Charles Wheatstone

## 2.- Historia del Reconocimiento Facial

El reconocimiento facial es un concepto relativamente nuevo, las primeras investigaciones se remontan a la década de 1950 en el área de la psicología (Bruner y Tagiuri 1954), y a la década de 1960 en la literatura ingenieril (Bledsoe 1964). Este concepto hace referencia a la acción de reconocer a una persona mediante su rostro, teniendo en cuenta todas las características posibles que puedan visualizarse o medirse.

En los primeros trabajos, en los años 60, según Duane Blackburn et al (2006), las técnicas desarrolladas eran un sistema semiautomático para reconocimiento facial que requería de un "administrador" (la persona que lo utilizaba), para localizar rasgos (ojos, orejas, nariz, boca) en las fotografías. Y se comparaban las distancias medidas entre los puntos de referencia elegidos. Este es el caso del proyecto de Bledsoe, donde una persona utilizando una tabla RAND tomaba coordenadas de distintos puntos en una fotografía como por ejemplo, el centro de las pupilas, los bordes internos y externos de los ojos, entre otros. Y se realizaban mediciones de unas 20 distancias: ancho de la boca, ancho de los ojos, distancia entre pupilas. Esta información se asociaba al nombre de una persona y pasaba a formar parte de la base de caras. Luego en el proceso de identificación se comparaban las distancias de la nueva fotografía con los datos de la base y se retornaba la más cercana.

En el trabajo de Goldstein, Harmon, & Lesk (1971), se usaron 21 marcadores subjetivos específicos tales como el color del cabello, grosor de labios, largos de las orejas, los cuales eran medidos por un operador en cada fotografía, y luego el sistema se encargaba de comparar estas medidas para realizar el reeonocimiento facial.

Recién en la década de 1970 comenzó la idea de implementar un reconocimiento facial automático a diferencia del semiautomático que se venia utilizando. El trabajo de Kanade (1973) se baso en analizar las imágenes mediante un programa encargado de procesar las imágenes para obtener características faciales de manera automática, entre ellos estaban la nariz, los borde de los ojos, boca, mentón. Luego se utilizaban distaneias euclídeas ponderadas entre estos puntos a fin de medir la similitud entre las caras y realizar así su reconocimiento.

En 1987 Kirby & Sirobich (1987) aplicaron una técnica del álgebra lineal llamada análisis de componentes principales (PCA, Principal Component Analysis), al problema del reconocimiento facial. Con lo que demuestran que cualquier cara puede ser representada por la mezcla de un conjunto de caras que conforman una base llamadas "eigenpictures", con un error de hasta 3%. Lo cual fue considerado hito en la materia al mostrar que eran requeridos menos de 100 valores para cifrar acertadamente la imagen de una cara convenientemente alineada y normalizada.

En 1991 Turk & Pentland (1991) basándose en las investigaciones de Kirby & Sirobich, utilizan el PCA, en una técnica que fue conocida como eigenfaces, y se convirtió en un estándar de comparación de la performance de los nuevos algoritmos para el reconocimiento de rostros.

El método se basa en tomar un conjunto de caras de entrenamiento con las cuales se define una cara promedio, los vectores de distancia de las caras a la cara promedio son sujetos a PCA para obtener los autovalores y autovectores ortonormales que mejor describen la distribución de datos. Son estos autovectores los llamados eigenface, que se utilizan luego para mediante una combinación lineal definir una cara.

Al querer reconocer una nueva imagen de una cara, esta se proyecta en el espacio de caras y se obtienen su combinación lineal. Para determinar a que clase pertenece se minimiza la distancia euclídea con cada clase, y si esta debajo de cierto umbral se la clasifica perteneciente a dicha clase y sino no se la reconoce. Además el algoritmo puede detectar si no se identifico porque no es una cara o porque la cara es nueva, con lo cual da la opción de agregarla a la base.

De todos los algoritmos utilizados en el campo del reconocimiento facial 2D, existen tres algoritmos que son los más estudiados y aplicados por sus óptimos resultados como se señala en [1]: Análisis de componentes principales (PCA - Principal Componen Analysis), el Análisis Lineal Discriminante (LDA – Linear Discrimant Analysis) y Correspondencia entre Agrupaciones de Grafos Elásticos (EBGM - Elastic Bunch Graph Matching).

El método de análisis de componentes principales (PCA), es el más conocido y como se menciono anteriormente se ha tomado como parámetro de comparación para los nuevos algoritmos. Y el trabajo más reconocido utilizando esta técnica es el realizado por Turk & Pentland (1991) con sus reconocimiento facial mediante Eigenfaces.

De acuerdo con H. Zhao et al. (2008) varios métodos de reducción de dimensiones han sido aplicados en el campo de reconocimiento facial con éxito. Fisher Linear Discriminant Analisys ( FLDA) , una versión de LDA, es uno de los más populares, pero hay varias otros métodos basados también en LDA que se han aplicado con buenos resultados, y que buscaron superar las falencias de FLDA como ser el problema de singularidad conocido como Small Simple Size ( SSS ), dado cuando hay una sola imagen por cada individuo.

Básicamente LDA, como se indica en Duane Blackburn et al. (2006) es una técnica de clasificación de datos que mediante una aproximación estadística busca clasificar muestras de clases desconocidas basadas en ejemplos de entrenamiento con clases conocidas. Esta técnica busca maximizar la varianza entre las clases (between-class), es decir entre las caras de cada persona distinta, así como también minimizar la varianza de cada clase (within-class), es decir entre caras de un mismo individuo.

En el estudio realizado por Belhumeur et al. (1997) se utilizo FLDA para implementar el reconocimiento de rostros con FisherFaces, y se lo comparo con el metodo Eigenfaces, obteniendo como resultado que el método FisherFaces es mejor a la hora de lidiar simultaneamente con la variación de luz (incluye intensidad,

dirección y número de fuentes de luz) y expresiones faciales.
Como se detalla en Balakrishnama et al. (1998) en el método EBGM, se definen varios puntos específicos de la cara (como ser esquinas de los ojos, punta de la nariz, etc) que van a ser los mismos aun cuando varié la postura. Y mediante la aplicación de un filtro de transformación Gabor, se procesa la imagen y se crea una arquitectura que proyecta el rostro sobre una grilla elástica. Cada nodo de la grilla es conocido como jet gabor, que describe el comportamiento de la imagen alrededor de un píxel. El modelo obtenido para cada imagen de la cara con los jet gabor se denomina image graph.
Se genera con algunos de los modelos que conforman la galería de entrenamiento, que tienen la misma postura, un gráfico genérico con la combinación de varias caras llamado face bunch graph(FBG), el cual se utiliza para generar el image graph de nuevas caras, ayudando de esta manera a ubicar los puntos específicos. Al inicio esto se realiza en forma manual, pero a medida que se enriquece el modelo con caras de entrenamiento se hace en forma automática este reconocimiento de puntos en las imágenes de las nuevas caras.
Para realizar el reconocimiento se compara el image graph de la nueva cara a reconocer, contra todos los modelos de la galería de entrenamiento basándose en una función de similitud. Esta función de similitud puede formularse de distintas formas, siempre teniendo presente que es la responsable de que se realice un buen reconocimiento.
Por ejemplo en Wiskott et al. (1999) se ha tomado esta función de similitud como un promedio de la similitud entre pares de jets correspondientes.

### 2.1.- Clasificación de los métodos de reconocimiento facial

En general, varios son los métodos que se han propuesto para llevar adelante un reconocimiento facial, al ser un problema tan interesante, investigadores de varias ramas han intervenido en el mismo, por lo cual la literatura sobre el tema es vasta y diversa. Por este motivo, es difícil realizar una clasificación de los métodos existentes pero entre las posibles, se adoptara la indicada en [1] donde se pueden identificar tres clases a un nivel alto: los holísticos, los basados en características y los híbridos.

Según [1] los holísticos, utilizan toda la región de la cara y han demostrado ser efectivos en experimentaciones con grandes bases de datos (por ejemplo: eigenface - fisher faces). Los basados en características, buscan obtener características locales como los ojos, la boca, la nariz y utilizan un clasificador estructural. Estos han sido exitosos y comparados con los holísticos son menos sensibles a las variaciones de luminosidad, puntos de vista y a inexactitudes en la localización de la cara, sin embargo las técnicas de extracción de características necesitan ser confiables y precisas para poder obtener una buena respuesta en el reconocimiento facial.

En el caso de los híbridos, se utiliza un sistema de percepción más similar al humano, ya que combinan métodos holísticos con métodos de características faciales, lo cual potencialmente podría obtener lo mejor de ambos, pero no es un campo en el que se haya profundizado.

En la tabla 2 se puede observar la clasificación indicada y los métodos más utilizados de cada clase.

| Método | Trabajos |
|---|---|
| Holísticos | *Principal Component Análisis (PCA)* |
| | Eigenface<br>Probabilistic eigenface<br>Fisherfaces / subspace LDA<br>SVM<br>Evolution pursuit<br>Features lines<br>ICA |
| | *Otros* |
| | LDA / FLD<br>PDBNN |
| Basados en Características | Pure geometry methods<br>Dynamic link architecture<br>Hidden Markov model<br>Convolution Neural Network |
| Híbridos | Modular eigenface<br>Hybrid LFA<br>Shape-normalized<br>Component-based |

**Tabla 2**: Categorización de Métodos sobre Imágenes Estáticas según [1]

### 3.- Reconocimiento 3D

Existió un test de evaluación para los algoritmos comerciales y prototipos de técnicas de reconocimiento facial. llamado Face Recognition Vendor Test (FRVT) realizado por The Nacional Institute of Standarts and Technology (NIST), cuyas evaluaciones fueron realizadas en el 2000, 2002 y 2006 por última vez. Mediante el análisis de estas pruebas realizadas se pudo obtener información para determinar como las técnicas de reconocimiento facial pueden ser mejoradas y recomendar futuras direcciones de investigación.
Como resultado de la última evaluación realizada en el 2006, como señala Phillips et al. (2007), se obtuvo que desde 1993 al 2006 se ha mejorado en dos órdenes de magnitud el porcentaje de error (ver figura 3). Para realizar la comparación se utiliza el estudio realizado con eigenfaces de Turk & Pentland [3]. También se han tenido en cuenta para medir el avance de los algoritmos, los resultados de las evaluaciones del test Face Recognition Technology (FERET), que fuera realizado previamente en 1994, 1995 y 1996.

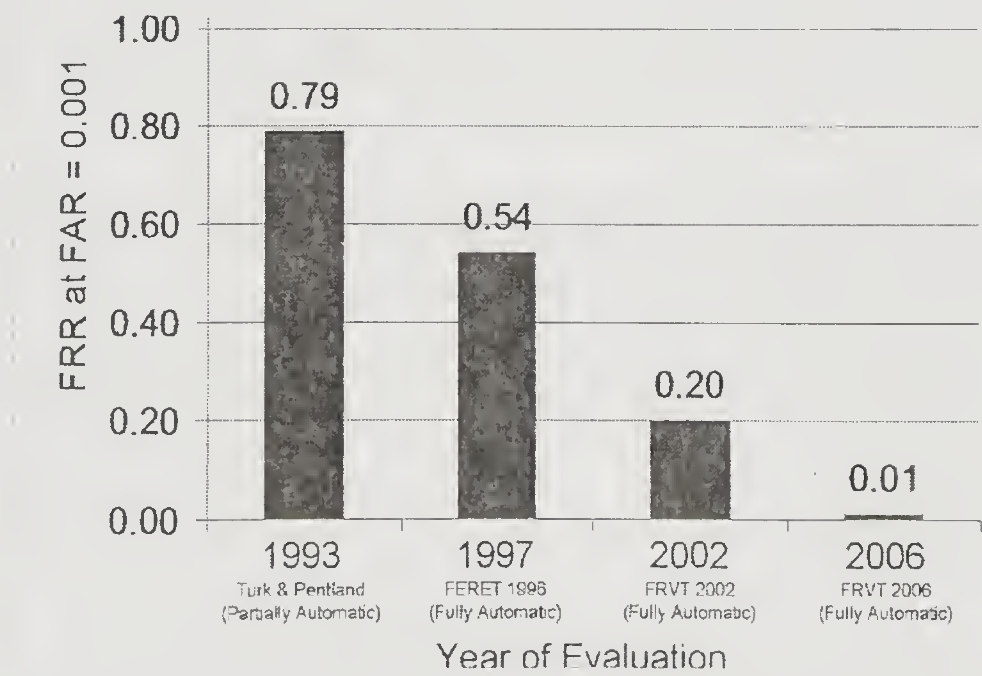



**Figura 3:** La reducción en el promedio de error para los algoritmos de reconocimiento de rostros en base a las evaluaciones de FERET, FRVT 2002 y FRVT 2006. [4]

En base al análisis, también se concluyo, como indica Bowyer et al (2005), que el actual estado del arte del reconocimiento facial 2D es insuficiente para la alta demanda biométrica de las aplicaciones, a partir de lo cual intentar usar información 3D se ha vuelto la dirección de búsqueda emergente con la esperanza de hacer que el reconocimiento facial sea más exacto y robusto.
Por esta razón, a pesar de que históricamente es muy poco el trabajo realizado en esta área, en los últimos años han aumentado ampliamente las investigaciones usando información 3D.
Actualmente, la mayoría de los estudios de reconocimiento facial 3D se han orientado hacia el uso de técnicas holísticas o de técnicas de apareo de superficies 3D. [5]. Entre los métodos holísticos se encuentran por ejemplo PCA, LDA, que representan un avance de las técnicas que fueron bastante exitosas con imágenes 2D. Incluso el algoritmo 3D PCA es, también, considerado como un referente de evaluación de la performance de otros algoritmos de reconocimiento facial 3D.
De acuerdo con la totalidad de la bibliografía sobre reconocimiento facial, se admite que los factores circunstanciales de los cuales depende la apariencia facial son los que se deben tomar en consideración para obtener resultados satisfactorios. Entre ellos tenemos luminosidad, escena de fondo, postura de la cabeza, pelo facial, uso de maquillaje, joyas, piercings, cirugías plásticas, proceso de envejecimiento, aumento y disminución de peso, expresiones faciales, resolución de las imágenes, entre otros. Si se busca la geometría tridimensional del rostro como en Bronstein et al, (2004) se representa la estructura anatómica interna de la cara, en vez de su apariencia externa, que es influenciada por los nombrados factores del entorno. Por lo cual, las superficies faciales 3D son insensitivas a la iluminación, postura de la cabeza y cosméticos, aunque, por ejemplo, siguen teniendo problemas con las expresiones faciales, pero mejoran el reconocimiento y, en general, se ha encontrando que tienen mejor desempeño que algunos algoritmos de 2D.

### 3.1.- Técnicas de obtención de modelos 3D

Para obtener los modelos 3D faciales se pueden utilizar distintas técnicas entre ellas:
Escáner Facial (Laser Facial Scanning): genera un modelo 3D detallado y registrando la textura de la cara, pero requiere la cooperación del individuo por varios minutos mientras el escáner recorre alrededor de su cabeza. Generalmente requiere un tratamiento extra la imagen por el ruido que obtiene. No es un método muy utilizado debido a su alto costo. Recientes investigaciones fueron realizadas sobre modelos 3D de las caras, obtenidos mediante escáneres de láser, como sucede en las tomas realizadas para la base de datos de caras BJUT-3D llevada a cabo por la universidad de Beijing [6]. Estos modelos, aunque son bastante exactos, necesitan la cooperación de la persona, insumen largos tiempos en la realización del escaneo y algunos presentan limitaciones, como por ejemplo, la necesidad de tapar el pelo, por lo cual es necesario que la persona utilice un gorro de natación. Esta mayor cooperación e interacción de la persona es una desventaja que anula el principal factor por el cual el reconocimiento facial es más requerido, su uso sin necesidad de cooperación del individuo en cuestión.
Tomografía Computada (Computed Tomography Scan) : tiene un alto costo y el sujeto debe exponerse a radiación, por lo cual tampoco es un método con una amplia aplicación.
Estereoscopía (Stereo-photogrammetry): es una técnica pasiva donde mediante el uso de dos o más cámaras debidamente calibradas se obtiene la reconstrucción tridimensional de la superficie facial. Presenta dificultades por la necesidad de una correcta calibración.
Pero por otro lado tiene la ventaja de no ser intrusiva para el sujeto y no requiere la cooperación del mismo.
El uso de la estereoscopía para la obtención de un modelo tridimensional facial es más viable y sencillo, dado que se puede realizar a partir de dos imágenes normalizadas, la toma se hace casi instantáneamente y el equipo necesario a utilizar es de muy bajo costo comparado con un escáner tridimensional. Sin embargo, Anjali Samani et al. (2006) apunta como desventaja que si bien varias de las técnicas estereoscópicas utilizadas reportaron una exactitud por encima del 90%, una precisa calibración de las cámaras fue necesaria. Lo cual resulta difícil realizar fuera de las condiciones de laboratorio, por lo que se degrada la reconstrucción y posterior reconocimiento.

Luz estructurada (Structure Ligth imaging system): se usa la proyección de un patrón de luz conocido para obtener las coordenadas 3D a partir de una sola imagen. Es un método rápido y barato, pero como debilidad de este método se tiene que las regiones mal iluminadas pueden generar pérdidas de datos y el resplandor causado por el proyector es molesto para los individuos.

### 3.2.- Métodos de reconocimiento facial 3D

Entre los métodos de reconocimiento facial tridimensionales, podemos distinguir dos grandes grupos en base a la información que utilizan:

3D Puro

Son las técnicas que utilizan solo información de imágenes tridimensionales.

Recognition algorithms using 3D shape alone

| Author, year, reference | Persons in dataset | Images in dataset | Image size | 3D face data | Core matching algorithm | Reported performance |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cartoux, 1989 [12] | 5 | 18 | Not available | Profile, surface | Minimum distance | 100% |
| Lee, 1990 [26] | 6 | 6 | 256 × 150 | EGI | Correlation | None |
| Gordon, 1992 [21] | 26 train 8 test | 26 train 24 test | Not available | Feature vector | Closest vector | 100% |
| Nagamine, 1992 [39] | 16 | 160 | 256 × 240 | Multiple profiles | Closest vector | 100% |
| Achermann, 1997 [3] | 24 | 240 | 75 × 150 | Range image | PCA, HMM | 100% |
| Tanaka, 1998 [52] | 37 | 37 | 256 × 256 | EGI | Correlation | 100% |
| Achermann, 2000 [2] | 24 | 240 | 75 × 150 | Point set | Hausdorff distance | 100% |
| Chua, 2000 [17] | 6 | 24 | Not available | Point set | Point signature | 100% |
| Hesher, 2003 [22] | 37 | 222 | 242 × 347 | Range image | PCA | 97% |
| Lee, 2003 [27] | 35 | 70 | 320 × 320 | Feature vector | Closest vector | 94% at rank 5 |
| Medioni, 2003 [34] | 100 | 700 | Not available | Point set | ICP | 98% |
| Moreno, 2003 [38] | 60 | 420 | 2.2K points | Feature vector | Closest vector | 78% |
| Pan, 2003 [42] | 30 | 360 | 3K points | Point set, range image | Hausdorff and PCA | 3–5% EER, 5–7% EER |
| Lee, 2004 [28] | 42 | 84 | 240 × 320 | Range, curvature | Weighted Hausdorff | 98% |
| Lu, 2004 [30] | 18 | 113 | 240 × 320 | point set | ICP | 96% |
| Russ, 2004 [49] | 200 FRGC v1 | 468 | 480 × 640 | Range image | Hausdorff distance | 98% verification |
| Xu, 2004 [57] | 120 (30) | 720 | Not available | Point set + feature vector | Minimum distance | 96% on 30, 72% on 120 |
| Bronstein, 2005 [11] | 30 | 220 | Not available | Point set | "canonical forms" | 100% |
| Chang, 2005 [16] | 466 FRGC v2 | 4007 | 480 × 640 | Point set | multi-ICP | 92% |
| Gökberk, 2005 [20] | 106 | 579 | Not available | Multiple | Multiple | 99% |
| Lee, 2005 [29] | 100 | 200 | Various | Feature vector | SVM | 96% |
| Lu, 2005 [31] | 100 | 196 probes | 240 × 320 | Surface mesh | ICP, TPS | 89% |
| Pan, 2005 [41] | 276 FRGC v1 | 943 | 480 × 640 | Range image | PCA | 95%, 3% EER |
| Passalis, 2005 [44] | 466 FRGC v2 | 4007 | 480 × 640 | Surface mesh | Deformable model | 90% |
| Russ, 2005 [50] | 200 FRGC v1 | 398 | 480 × 640 | Range image | Hausdorff distance | 98.5% |

**Tabla 3:** Algoritmos de reconocimiento facial utilizando 3D [7]

3D Multimodal

Son las técnicas que utilizan la información conjunta de imágenes tridimensionales y bidimensionales. Como se señala, en el estudio realizado por [7] sobre métodos 3D multimodales, no fue hasta el año 2000 que se empezaron a evaluar algoritmos que combinan resultados de datos en 2D y 3D. La forma más común es utilizar separadamente los datos 2D y 3D para luego combinar los resultados. En general, en base a los resultados reportados dicha combinación tiene una respuesta mucho mejor que cuando se utilizan las mismas técnicas 2D y 3D por separado.

Recognition algorithms combining use of 3D and 2D data

| Author, year, reference | Persons in dataset | Images in dataset | Image size | 3D face data | Core matching algorithm | Reported performance |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Lao, 2000 [25] | 10 | 360 | 480 × 640 | Surface mesh | Minimum distance | 91% |
| Beumier, 2001 [4] | 27 gallery<br>29 probes | 81 gallery,<br>87 probes | Not available | Multiple profiles | Minimum distance | 1.4% EER |
| Wang, 2002 [56] | 50 | 300 | 128 × 512 | Feature vector | SVM, DDAG | >90% |
| Bronstein, 2003 [10] | 157 | Not available | 2250 points | Range, point set | PCA | Not reported |
| Chang, 2003 [14] | 200 (275 train) | 951 | 480 × 640 | Range image | PCA | 99% 3D + 2D, 93% 3D only |
| Tsalakanidou, 2003 [55] | 40 | 80 | 100 × 80 | Range image | PCA | 99% 3D + 2D, 93% 3D only |
| Godil, 2004 [19] | 200 | 400 | 128 × 128 | Range image | PCA | 82% rank 1 |
| Papatheodorou, 2004 [43] | 62 | 806 | 10,000 points | Point set | ICP | 100-66% |
| Tsalakanidou, 2004 [54] | 50 | 3000 | 571 × 752 | Range image | EHMM per mode | 4% EER |
| Hüsken, 2005 [23] | 466 | 4,007 FRGC v.2 | 480 × 640 | hier. graph | graph match | 93% verification at 0.01 FAR |
| Lu, 2005 [32] | 100 | 598 | 320 × 240 | Point set | ICP, LDA | 91% |
| Maurer, 2005 [33] | 466 | 4007 FRGC v.2 | 480 × 640 | Surface mesh | ICP, Neven | 87% verification at 0.01 FAR |

**Tabla 4:** Algoritmos usando combinación de datos 3D y 2D [7]

Otra posible clasificación de los sistemas de reconocimiento facial 3D se basa en la forma de representación de la cara teniendo en cuenta lo descrito por Berk GÖkberk (2006) .que esta influenciado por lo especificado en Akarun et al, (2005) se puede definir unos 5 grupos:

- Nube de puntos ( Point Clouds)

La superficie facial es representada mediante una nube de puntos 3D, que son un conjunto de muestras en coordenadas (x,y,z). Es la forma más básica de representación así como también la más difícil de trabajar. El método más utilizado con esta forma de representación es ICP ( Iterative Closest Point) en el cual dadas dos nubes de puntos de distintas caras, el algoritmo busca mediante rotación y traslación en forma iterativa alinear un modelo al otro. Una de las desventajas de este algoritmo es el alto costo computacional que tiene comparar cada cara de prueba con la galería de caras a fin de realizar el reconocimiento.
Koudelka et al (Berk GÖkberk , 2006) primeramente localiza una varios puntos específicos de la cara como la punta de la nariz, centro de la boca y bordes de los ojos entre otros, y luego toma 150 puntos al azar cercanos. Con estos puntos se realiza la comparación utilizando una mezcla de los algoritmos ICP y Hausdorff.
Medioni y Waupotitsch [7] utilizan ICP en imágenes estereoscópicas para un sistema de autenticación obteniendo un error bajo (menos del 2%) en el reconocimiento realizado sobre una base de 100 personas con 7 imágenes por cada individuo.

- Imágenes de profundidad ( Depth Images)

Se utiliza la intensidad de las imágenes en 2D para obtener la profundidad. Cada píxel en la imagen de profundidad representa la distancia del punto 3D a la cámara.
Con las imágenes de profundidad el problema de reconocimiento facial 3D pueden ser tratado como un problema de 2D, por lo cual pueden utilizarse cualquiera de los algoritmos anteriormente mencionados para el reconocimiento 2D como han de ser PCA, LDA.
Entre los métodos de reconocimiento facial 3D multimodal con imágenes estereoscópicas tenemos el uso de "composite image", según Samani et al. (2006) donde se utiliza información de intensidad y profundidad para obtener el modelo de la cara y luego se aplica el método de reconocimiento de eigenface.
En este método además de la imagen 2D con sus valores de intensidad, se usa una imagen llamada 2½ D, donde la profundidad se codifica directamente en la imagen 2D, los valores de los pixels se corresponden con la misma. Esta representación permite utilizar las técnicas de reconocimiento de imágenes 2D. La técnica eigenface se aplica en la imagen 2D, 2 ½ D y en el espacio compuesto (formado por ambas imágenes 2D y 2 ½ D), obteniéndose como resultado que la precisión del reconocimiento es menor que la citada en otros estudios, lo cual se aduce a que no se ha tenido extenso cuidado en el proceso de adquisición de datos. Los resultados obtenidos también evidencian que en el espacio compuesto, donde se combina información de intensidad y profundidad se obtienen mejores niveles de reconocimiento que en los casos que se utiliza la información por separado.

- Curvas Faciales ( Facial Curves)

Se extraen curvas verticales, horizontales y del contorno de la superficie facial y se representa la misma utilizando características obtenidas de dichas curvas 2D.

Como primer trabajo en el campo tridimensional podemos ubicar el realizado por Cartoux en 1989, según [7]. En el mismo se realiza una segmentación de una imagen de rango basándose en la curvatura principal para encontrar un plano bilateral de simetría de la cara, el cual se utilizaba para normalizar la pose de la misma.

Luego se utilizan métodos para comparar los perfiles desde el plano de simetría y con la superficie de la cara.

Gordon como se describe en [7], propuso un método basado en curvaturas, donde se extraen un conjunto de características que describen curvatura y mediciones de la cara. Cada cara se transforma en un punto en el espacio de características y se realiza una comparación de vecino cercano.

- Geometría Diferencial (Differential Geometry)

Se utiliza geometría diferencial para obtener características de la superficie que son invariantes ante transformaciones como rotación y traslación.

En el trabajo de Gupta et al.(2007) con modelos 3D se localizan manualmente unos 25 puntos antropométricos y se toman distancias euclídeas y geodésicas entre los mismos. Estos puntos fueron seleccionados en base al trabajo realizado por Farkas, donde se observa que son los que presentan mayor variación entre los individuos con lo cual ayudan a realizar el reconocimiento de los mismos.

Luego se clasifica el reconocimiento de una cara mediante la aplicación de LDA entre los modelos.

Entre las conclusiones se indica por un lado, que el reconocimiento es mejor si se utilizan estos puntos antropométricos que agregan conocimiento extra de la cara, que si se utilizan puntos arbitrarios. Y por otro lado, que la utilización de distancias geodésicas hace al algoritmo más robusto frente a las expresiones faciales, ya que como las mismas pueden ser modeladas como deformaciones isométricas de superficie facial, entonces las propiedades intrínsecas se mantienen constantes como es el caso de la distancia geodésica.

- Geometría basada en características faciales ( Geometrical Features)

Como en los inicios del reconocimiento facial 2D, se ubican varias características faciales como la punta de la nariz, ojos y boca y se obtienen distintas mediciones de las mismas como ángulos, distancias, longitudes.

**3.3.- Aplicaciones comerciales desarrolladas**

En la siguiente tabla se detallan algunas empresas que ofrecen aplicaciones de reconocimiento facial:

| Empresa | Aplicación |
|---|---|
| Visaje Technology http://www.l1id.com/pages/18 | Reconocimiento facial. Identificación de individuos en checkpoints: reconocimiento de personas buscadas, entre otros objetivos. |
| FaceKey Corp. http://www.facekey.com/ | Reconocimiento facial para control de acceso |
| Cognitec Systems http://www.cognitec-systems.de/ | Reconocimiento facial en video, control de frontera, identificación de sospechosos personas perdidas, control de acceso. |
| Passfaces from ID-arts http://www.id-arts.com/ | Control de acceso complementario al existente o para su reemplazo. |
| ImageWare Sofware http://www.iwsinc.com/ | Control de acceso mediante una combinación de varios métodos biométricos entre ellos reconocimiento facial |
| BioID sensor fusion http://www.bioid.com/ | Reconocimiento biométrico mediante cara, iris, voz o combinación de las tres para accesos web o dispositivos móviles. |
| Biometric Systems, Inc. http://www.biometrica.com/ | Dispone de un modulo de reconocimiento facial para inspeccionar similitud con sospechosos. |
| SpotIt for face composite http://spotit.fbk.eu/SpotIt.html | Permite buscar similitudes entre caras, crear identikit en base a las caras, entre otras opciones. |
| Facebook<br>Picassa de google<br>iPhoto de Apple<br>Windows live photo gallery | En función de fotos que suben usuarios el sistema reconoce caras, lo que permite realizar el tageo, es decir, señala la cara y permite etiquetarla. |

**Tabla 5**: empresas que ofrecen aplicaciones de reconocimiento facial

**Tabla 5**: empresas que ofrecen aplicaciones de reconocimiento facial

### 3.4.- Casos de aplicación

A continuación se enumeran algunas de las aplicaciones de reconocimiento facial utilizadas en el mundo (http://en.wikipedia.org/wiki/Facial_recognition_system), pero hay que tener en cuenta que luego de lo sucedido en las torres gemelas, mucha de las aplicaciones no son dadas a conocer debido a su carácter de uso secreto.

- En el distrito de Newham en Londres, se ha utilizado un sistema de reconocimiento facial en las cámaras de seguridad. Aunque se dice que nunca ha reconocido ningún sospechoso y el índice de criminalidad bajo pero más por saber que están las cámaras que porque las mismas realmente funcionaran.

- La Policía Federal Alemana aplica un sistema de reconocimiento facial para voluntarios para pasar controles fronterizos en el aeropuerto internacional de Frankfurt Rhein-Main.

- El sistema de aduana de Australia también tiene un sistema de reconocimiento facial para el control de la frontera llamado SmartGate. El mismo compara el rostro de la persona con la imagen de un e-pasaporte (ya que contiene la imagen en un microchip), para verificar que la persona es la titular del mismo.

- En Pennsylvania la justicia utiliza un sistema de reconocimiento facial en fotografías e imágenes de circuitos cerrados de televisión obtenidas de escenas de crimen, con el fin de compararla con su base de datos de sospechosos. Se informa que varios de los crímenes no resueltos han sido exitosos desde la implementación del mismo.

- El departamento de estado de US, opera un sistema de reconocimiento facial para el otorgado de visas. El mismo es uno de los que mayor información maneja, alrededor de 75 millones de fotografías.

- Se han realizado aplicaciones en eventos multitudinarios, como el Super Bowl, para reconocer posibles criminales y terroristas en el evento.

- Utilización en cajeros automaticos para verificar la identidad de la persona. http://www.kalipedia.com/kalipediamedia/ingenieria/media/200711/28/tecnologia/20071128klpingtcn_1_Ges_SWF.swf

- Aplicación para desbloquear el teléfono móvil o información del mismo mediante el reconocimiento facial utilizando la cámara del mismo. http://www.wired.co.uk/news/archive/2010-10/26/accurate-face-recognition-goes-mobile

- Reconocimiento facial en recién nacidos implementado en Argentina donde se otorga un documento de identidad que contendra una imagen del niño. Se utiliza un sistema desarrollado por expertos argentinos y cubanos. http://yaerahoraenlaradio.blogspot.com/2012/01/verificacion-facial-para-recien-nacidos.html

**Conclusión**

La mayoría de los trabajos realizados con tridimensionalidad no utilizan el método estereoscopico, sino un sistema de imágenes de rango (profundidad) o imágenes escaneadas, debido a que se obtiene una mejor precisión en el modelo 3D resultante pero en contrapartida necesitan de la cooperación del sujeto, con lo cual su aplicación esta limitada.
En cuanto a los trabajos que utilizan la estereoscopia, registran un buen nivel de reconocimiento pero no el suficiente fuera de un laboratorio debido a que requieren un alto nivel de calibración de las cámaras.

Como se indica en [7] muchos de los algoritmos 3D varían su porcentaje de reconocimiento en base al tamaño de la base con la cual se trabaja, por lo tanto a medida que la misma crece disminuyen su respuesta dichos algoritmos. Por otro lado, también se observa una disminución en la respuesta cuando se utilizan imágenes de caras con expresiones faciales en comparación a las caras con imágenes neutras. Mediante lo cual se concluye que en general el rendimiento reportado depende altamente de la dificultad inherente que presentan los datos.
También en la actualidad, el reconocimiento 2D tiene una respuesta mejor, en general, que el 3D aunque existe la creencia que a futuro con el avance en la investigación de estos últimos esto cambiara.
Es de esperar, entonces, que una solución mixta mejore los resultados y resulte finalmente de aplicabilidad eficiente.

**REFERENCIAS**

[1]. Zhao, W., Chellappa, R., Rosenfeld, A., Phillips, P. J., Face Recognition: A Literature Survey, ACM Computing Surveys, 2003, pp. 399-458.

[2]. Fernández Sánchez, M. C. ÁMBITOS. Revista Andaluza de Comunicación. Número 3-4 - Año 2000 - Universidad de Sevilla

[3]. Turk, M., and Pentland, A., Eigenfaces for recognition. Journal of Cognitive Neuroscience, Vol. 3, pp. 71-86, 1991.

[4]. Phillips, P. J., Todd Scruggs, W., O'Toole, A. J., Flynn, P. J., Bowyer, K. W., Schott, C. L., Sharpe, M: FRVT 2006 and ICE 2006 Large-Scale Results. Marzo 2007.

[5]. Gupta, S., Aggarwal, J. K., Markey, M. K., Bovik, A. C. 3D Face recognition founded on the structural Diversity of human faces. IEEE CVPR, 2007, Minneapolis, MN.

[6]. The BJUT-3D Large-Scale Chinese Face Database. MISKL-TR-0-FMFR-001. 2005.
[7]. Bowyer, K. W., Chang. K.. Flynn, P. A survey of approaches and challenges in 3D and multi-modal 3D+ 2D face recognition. Department of Computer Science and Engineering. University of Notre Dame. Notre Dame. IN 46556. USA. 2005.

BIBLIOGRAFIA

CGAL: Computational Geometry Algorithms Library.
http://www.cgal.org/Manual/last/doc_html/cgal_manual/Triangulation_2/Chapter_main.html
http://en.wikipedia.org/wiki/Facial_recognition_system
Akarun, L.. G¨okberk, B.. Salah. A. A. 3D Face Recognition for Biometric Applications. Department of Computer Engineering. Bo˘gazic¸i University. Bebek, Istanbul, Turkey
Samani, A.. Winkler. J.. Nirajan, M. Automatic Face Recognition Using Stereo Images. Acoustics. Speech and Signal Processing. ICASSP 2006. Proceedings. 2006 IEEE International Conference on Volume 5, Issue , 14-19 May 2006 Page(s):V - V
Balakrishnama, S., Ganapathiraju, A. Linear Discriminant Analysis-A Brief Tutorial.
http://www.music.mcgill.ca/~ich/classes/mumt611_07/classifiers/lda_theory.pdf
Belhumeur, P. N., Hespanha, J. P., Kriegman, D. J. Eigenface vs Fisherface: Recognition Using Class Specific Linear Projection. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. Vol. 19. NO. 7. July 1997.
Berreti, S.. Del Bimbo. A.. Pala. P.. Silva Mata, F. J. Geodesic distances for 3D-3D and 2D-3D face recognition. Multimedia and Expo, 2007. IEEE International Conference on Volume. Issue . 2-5. July 2007. Page(s):1515 - 1518
GÖkberk. B. Three dimensional face recognition – Thesis. 2066
Bowyer, K. W.. Chang, K., Flynn, P. A Survey of Approaches to Three –Dimensional Face Recognition. Department of Computer Science and Engineering, University of Notre Dame. Notre Dame. 2004. IN 46556. USA
Martínez. D.. Velho. L.. Carvalho. P.. Computing Geodesics on Triangular Meshes. Computer Graphics and Image Processing. 2004. Proceedings. 17th Brazilian Symposium on Volume , Issue. 17-20 Oct. 2004 Page(s): 210 - 217
Blackburn. D. Face Recognition. National Science Technology Council – Committee on technology – Committee on homeland and National Security – Subcommittee on Biometrics. 2006.
Garcia Rio. E. Una introducción a la curvatura. 2003.
http://findpdf.net/pdf-viewer/Una-introduccion-a-la-curvatura.html
Kanade. T. Picture Processing system by computer complex and recognition of human faces. Dept. Of Information Science . Kyoto University. Nov. 1973.
Lecumberry,F. Cálculo de disparidad en imágenes estéreo, una comparación. Congreso Argentino de Ciencias de la Computación, 11. Cacic 2005. Concordia, Argentina. - oct 2005 Research Group: gti
Mazo Quintas, M. Visión por computador.
http://www.profesaulosuna.com/data/files/ROBOTICA/ROBOTICA%20SENSORES/VISION/transparencias_vision(IV).pdf
Pérez de la Blanca Capilla. N. Fundamentos del Tratamiento de Imágenes. Visión por Computador. 1995.
http://www6.uniovi.es/vision/intro/
Priego de los Santos, J. E.. Porres de la Haza, M. J. La triangulación de Delaunay aplicada a los modelos digitales del terreno. Departamento de Ingeniería Cartográfica. Geodesia y Fotogrametría. Universidad Politécnica de Valencia
http://age.ieg.csic.es/metodos/docs/doc1_8.pdf
Reyes Enciso. A. S.. Neumannb. U., Mah. J. 3D head anthropometric analysis. SPIE Symposium on Medical Imaging. 2003. San Diego. CA. USA.
Samani. A.. Winkler. J., Niranjan. M. Automatic Face Recognition Using Stereo Images. The University of Sheffield. Department of Computer Science. Sheffield S1 4DP. UK. 2006
Sanchez Moreno, F. M. Reconstrucción 3D con iluminación láser: Aplicaciones a la fotogrametría indus-

trial. – Capitulo 3: Visión 3D estereoscópica. 2000

Sirovich. L. Kirby, M. A Low-Dimensional Procedure for the Characterization of Human Faces. J. Optical Soc. Am. A, 1987. Vol. 4. No.3, 519-524.

Surazhsky. V., Surazhsky. T. Kirsanov, D., Gortler, S., Hoppe, H. Fast Exact and Aproxímate Geodesics on Meshes. ACM. SIGGRAPH 2005. pp. 553–560 (2005)

Welling. M. Fisher Linear Discriminant Analisys. Department of Computer Science. University of Toronto. 2008

http://www.ics.uci.edu/~welling/classnotes/papers_class/Fisher-LDA.pdf

Zhao, H.. Yuen. P. C. Incremental Linear Discriminant Analisys for Face Recognition. IEEE TRANSACTIONS ON SYSTEMS, MAN, AND CYBERNETICS—PART B: CYBERNETICS, VOL. 38, NO. 1. FEBRUARY 2008.

Zelasco. J. F., Méndez, D. E., Donadío, A. V.. Estereopsis automática panorama del estado del arte. Anales de la Sociedad Científica Argentina. 1998.

Zelasco, J. F.. Arellano, M. A. The curvature of digital models for parametric surfaces. (no publicado)

Wiskott, L. Fellous, J. M.. Krüger, N., von der Malsburg. C. Face Recognition by Elastic Bunch Graph Matching. In Intelligent Biometric Techniques in Fingerprint and Face Recognition, eds. L.C. Jain et al., publ. CRC Press. ISBN 0-8493-2055-0. Chapter 11, pp. 355-396, 1999.

# EVALUACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES CLÁSICOS: WARFARINA Y ACENOCUMAROL

**José A. Torres, Prof. Dr. Rodolfo P. Rothlin**

José A. Torres, Médico Especialista Universitario en Cardiología. Jefe de Trabajos Prácticos de la III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. UBA.

Prof. Dr. Rodolfo P. Rothlin, Profesor Titular de la III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Domicilio postal: III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Paraguay 2155, piso 9, sector M1.

Dirección de correo electrónico: rodolforothlin@fmed.uba.ar

## RESUMEN

Entre las drogas anticoagulantes se encuentran los anticoagulantes orales clásicos (warfarina y acenocumarol) que han demostrado un claro beneficio en diversas situaciones clínicas. Estas son las drogas de elección para la profilaxis y el tratamiento de la fibrilación auricular, el tromboembolismo venoso y las prótesis de válvulas cardíacas. Se presenta una revisión acerca de los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de estos anticoagulantes orales. Se discuten sus principales indicaciones farmacoterapéuticas, los efectos adversos, precauciones y contraindicaciones, su uso en la paciente embarazada y finalmente, se discuten las interacciones farmacológicas más relevantes de este grupo de drogas. Los anticoagulantes orales pueden presentar interacciones farmacológicas de tipo farmacodinámico y farmacocinético y, dado el gran espectro terapéutico utilizado en estos pacientes, es alta la probabilidad de aparición de interacciones farmacológicas.

**Palabras clave:** Anticoagulantes orales. Warfarina. Acenocumarol. Farmacodinamia. Farmacocinética. Efectos adversos. Interacciones farmacológicas. Indicaciones farmacoterapéuticas. Embarazo. Precauciones. Contraindicaciones.

## ABSTRACT

Among anticoagulant drugs the oral anticoagulants (warfarin and acenocoumarol) have shown a clear benefit in various clinical situations. These are the drugs of choice for prophylaxis and treatment of atrial fibrillation, venous thromboembolism and prosthetic heart valves. This is a review on pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of classic oral anticoagulant. We discuss their indications, adverse effects, pre-

cautions and contraindications, its use in the pregnant patient and finally, we discuss the drug interactions of this group of drugs. Oral anticoagulants may have drug interactions of pharmacokinetic and pharmacodynamic type and, with the large therapeutic range used in these patients, is highly likely the emergence of drug interactions.

**Key words:** Oral anticoagulants. Warfarin. Acenocoumarol. Pharmacodynamics. Pharmacokinetics. Adverse effects. Drug interactions. Pharmacotherapeutics use. Pregnancy. Precautions. Contraindications.

## WARFARINA

La warfarina (figura 1) que se emplea en terapéutica está compuesta por una formulación racémica conteniendo los derivados R (+) enantiómero y S (-) enantiómero[1]. Ambos presentan efectos anticoagulantes, aunque el S-isómero es aproximadamente 5 veces más potente que el R-isómero[2,3].

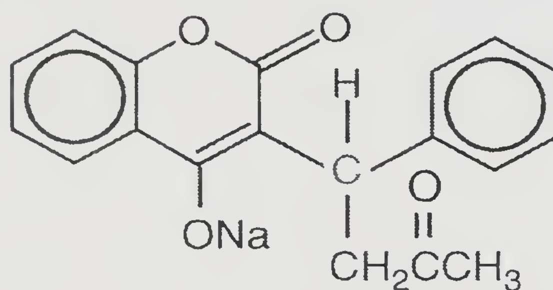



**Figura 1.** Estructura química de la Warfarina sódica

### Farmacocinética

- **Absorción**

Luego de la administración oral de warfarina sódica se observa una absorción gastrointestinal prácticamente completa de la dosis[4,5]. Es importante indicar que los alimentos no tienen efectos relevantes sobre la absorción de la warfarina.

- **Distribución**

En sangre la warfarina presenta una alta unión (99%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. Este anticoagulante presenta un volumen aparente de distribución (Vd) de 0,14 L/kg.

- **Metabolismo**

El metabolismo de la warfarina ocurre fundamentalmente en el hígado y es llevado a cabo por diferentes isoenzimas microsomales del citocromo P-450, siendo la más importante el CYP2C9[4,5,6]. Además, participan el CYP2C19, el CYP2C8, el CYP2C18, el CYP1A1, el CYP1A2, y el CYP3A4. Todas estas isoenzimas originan metabolitos hidroxilados los cuales sufren, a su vez, la acción de reductasas dando como productos alcoholes. Los metabolitos hidroxilados son inactivos mientras que los metabolitos alcoholes presentan una muy escasa acción anticoagulante. Mientras que la S-warfarina es casi exclusivamente metabolizada a través del CYP2C9 el R-isómero es metabolizado por una mezcla de isoenzimas que incluyen al CYP1A1, CYP1A2 y CYP3A4[2,5,7].

**Farmacogenómica:** Como se ha indicado mas arriba el metabolismo de la warfarina es principalmente definido por la actividad del CYP2C9[3,7,8,9,10]. Cambios en la función de esta isoenzima pueden alterar las concentraciones plasmáticas de la warfarina y consecuentemente su efecto terapéutico[4,11]. Se ha descubi-

erto que existen variaciones genéticas en el gen que codifica al CYP2C9, las cuales son características y se denominan polimorfismos de un único nucleótido (single nucleotide polimorphisms, SNPs)[12]. Se han descripto para el gen CYP2C9 aproximadamente 50 SNPs. No obstante, los dos alelos más comúnmente asociados a un metabolismo alterado de warfarina son el 2C9*2 y el 2C9*3[1,4,13]. Ambos de esos alelos disminuyen marcadamente la actividad metabólica del CYP2C9, el homocigota 2C9*2 disminuye la actividad metabólica a un 12% y el homocigota 2C9*3 a un 5%. Existe amplia evidencia clínica que demuestra que los pacientes que presentan cualquiera de estos alelos generalmente requieren menores dosis de warfarina tanto en el inicio como durante el mantenimiento de la terapia anticoagulante. Los pacientes de origen caucásico expresan la más alta prevalencia de estos alelos alterados (aproximadamente, 10% de la población con el alelo 2C9*2 y 8% con el alelo 2C9*3). Desde un punto de vista teórico aquellos pacientes con actividad disminuida del CYP2C9 debido a la presencia de los alelos 2C9*2 o 2C9*3 durante una terapéutica estable con warfarina pueden tener un riesgo menor de cambios significativos en la concentración plasmática del anticoagulante con la coadministración de inhibidores del CYP2C9, debido a la menor eficiencia metabólica de esta isoenzima en tales pacientes. Inversamente, inductores fuertes del CYP2C9 pueden inducir una reducción marcada en las concentraciones plasmáticas de warfarina en estos pacientes. Por otro lado, también se han descubierto variaciones genéticas en el gen que codifica a la enzima VKORC1 (vitamina K reductasa) que son responsables en la variación de las dosis efectivas de warfarina observadas en su empleo terapéutico[2,3,11,13]. En síntesis la variabilidad genética observada entre los pacientes a nivel de las enzimas arriba mencionadas juega un importante rol en determinar las dosis de warfarina que debería ser usada cuando la anticoagulación oral es iniciada. No obstante, la información farmacogenética obtenida en relación al efecto anticoagulante de la warfarina en los últimos años se considera que todavía es insuficiente para recomendar de manera rutinaria la ejecución de test para obtener los datos genéticos correspondientes ya que los mismos no alcanzan una relación costo efectividad razonable[11].

- **Excreción**

La principal vía de excreción de la warfarina es la renal detectándose aproximadamente un 92% de la dosis oral en orina, casi en su totalidad en forma de metabolitos. Un pequeño porcentaje de la dosis de warfarina se excreta por bilis también principalmente como metabolitos[5].

- **Vida media de eliminación**

La vida media plasmática de la warfarina es de aproximadamente 40 horas, presentando un rango de 20 horas a 60 horas[5]. La vida media plasmática del derivado R (+) enantiómero es más prolongada (rango de 37 horas a 89 horas) que la correspondiente al derivado S (-) enantiómero (rango de 21 horas a 43 horas).

## ACENOCUMAROL

El acenocumarol (figura 2) que se emplea en terapéutica está compuesto por una formulación racémica conteniendo los derivados R (+) enantiómero y S (-) enantiómero.




**Figura 2.** Estructura química del acenocumarol

El acenocumarol es un anticoagulante de acción relativamente corta. Luego de la administración, en tratamientos crónicos, en dosis única diaria se han observado fluctuaciones en su actividad farmacológica con marcado efecto anticoagulante luego de las primeras horas de su administración y aumento del riesgo de trombosis en las horas previas a la nueva toma.

**Farmacocinética**

- **Absorción**

Luego de la administración oral el acenocumarol es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal[4]. Su derivado S (-) enantiómero se caracteriza por sufrir un importante efecto de primer paso hepático, mientras que la biodisponibilidad del derivado R (+) enantiómero es prácticamente del 100%[14]. Se considera que el R-acenocumarol es el responsable primario del efecto anticoagulante.

- **Distribución**

En sangre el acenocumarol presenta una altísima unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina[4]. La distribución tisular de este agente es amplia atravesando la barrera placentaria y alcanzando niveles en plasma fetal cercanos a los maternos. El volumen de distribución del acenocumarol es de aproximadamente 0.20 L/kg.

- **Metabolismo**

El acenocumarol sufre una amplia biotransformación en el hígado por el sistema enzimático de los citocromos P-450 (CYP)[4]. El CYP2C9 es la isoenzima más involucrada en el metabolismo del S-acenocumarol, el cual presenta una mayor afinidad (menores valores de Km) que la S-warfarina dando origen a los metabolitos S-6 y S-7 hidroxilados. El R-acenocumarol sufre una 7-hidroxilación vía CYP2C9 y una 6-hidroxilación vía CYP1A2. CYP2C9 y CYP2C19. Además, se ha observado la participación de polimorfismo con genotipos que incluyen al CYP2C9-1, CYP2C9-2 y CYP2C9-3[8,12,13]. La presencia de este último genotipo se asocia con actividades catalíticas reducidas que promueven un incremento de la vida media plasmática del S-acenocumarol. En la población caucásica las variantes CYP2C9-2 y CYP2C9-3 presentan una frecuencia entre el 8% y el 10%[8,12]. Esto significa que la administración de acenocumarol por primera vez a un paciente exige una especial atención por el riesgo de un incremento de la actividad anticoagulante a las dosis habituales en función de una disminución de su metabolismo por presentar el polimorfismo mencionado[10]. En estos casos, el tratamiento instituido requerirá una disminución de las dosis.
El acenocumarol es metabolizado fundamentalmente en primer lugar a 6 y 7-hidroxiacenocumarol y luego la reducción de su grupo nitro da origen a su derivado amino, el cual es subsecuentemente acetilado dando origen al metabolito acetamido. Ha sido demostrado que los metabolitos son inactivos[15]. Han sido identificados otros metabolitos del acenocumarol, aparentemente sin relevancia en el efecto anticoagulante del fármaco patrón.

- **Excreción**

La excreción urinaria del acenocumarol es de aproximadamente un 60% de la dosis oral (luego de una semana de tratamiento) y sólo menos de 1% de la misma corresponde a la droga madre.
La excreción por heces, luego de una semana de tratamiento por vía oral, alcanza valores cercanos al 30% de la dosis y comprende tanto a la droga madre como a metabolitos.

- **Vida media de eliminación**

Se considera que la vida media plasmática del acenocumarol racémico varía entre 8 y 11 horas. La vida media del R (+) enantiómero es de aproximadamente 10 horas mientras que la del S (-) enantiómero es de 1-2 horas. La vida media de los metabolitos amino y acetamido son 10 horas y 4 horas, respectivamente.

## WARFARINA y ACENOCUMAROL

### Mecanismo de acción anticoagulante

Los anticoagulantes orales de uso terapéutico (Warfarina y Acenocumarol) actúan como antagonistas de la vitamina K[1,2,5,16]. En el ser humano la actividad de vitamina K está asociada fundamentalmente a dos compuestos naturales, designados como vitamina $K_1$ y vitamina $K_2$. Un compuesto de origen sintético, la menadinona es denominado vitamina $K_3$. La vitamina K1 (también denominada filoquinona o fitonadiona) se encuentra en vegetales (espinaca, coles, brócoli, lechuga, perejil, aceite de soja y oliva, etc.). La vitamina $K_2$ es sintetizada por bacterias gram-positivas y, de esta manera, la flora intestinal sintetiza grandes cantidades de vitamina K que se detectan en heces.

En condiciones fisiológicas del ser humano la vitamina K desempeña su función fisiológica promoviendo la biosíntesis de los derivados γ-carboxi-glutamato correspondientes a los siguientes factores de la coagulación:

- Factor II (protrombina)
- Factor VII
- Factor IX
- Factor X

También la vitamina K promueve la biosíntesis de otras proteínas de relevancia fisiológica, entre ellas:

- Proteína C (anticoagulante)
- Proteína S (anticoagulante)
- Proteína Z
- Osteocalcina
- Proteína 6 (Gas 6)

La vitamina K en su forma reducida ($KH_2$) se comporta como un cofactor esencial de la enzima γ-glutamil-carboxilasa. Esta enzima en presencia de $KH_2$, $O_2$, $CO_2$ y el sustrato conteniendo glutamato (por ejemplo descarboxiprotrombina, figura 3) origina los derivados carboxilados a nivel de los residuos de glutamato (por ejemplo protrombina). En esta reacción el cofactor, es decir la vitamina K reducida o $KH_2$ se transforma en el epóxido de la vitamina K (KO). Posteriormente, otra enzima, la 2,3-epóxido reductasa regenera la vitamina $KH_2$ (figura 3). Precisamente, los anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol) inhiben en dosis terapéuticas la enzima 2,3-epóxido reductasa y, de esta manera, impiden la regeneración de la vitamina K reducida y por ende anulan la consecuente γ-carboxilación y síntesis de los factores de la coagulación arriba mencionados (figura 3)[5,15,16]. Por otro lado, las dos enzimas arriba mencionadas y participantes en el ciclo de la vitamina K (figura 3) se ubican a nivel de las membranas del retículo endoplásmico.

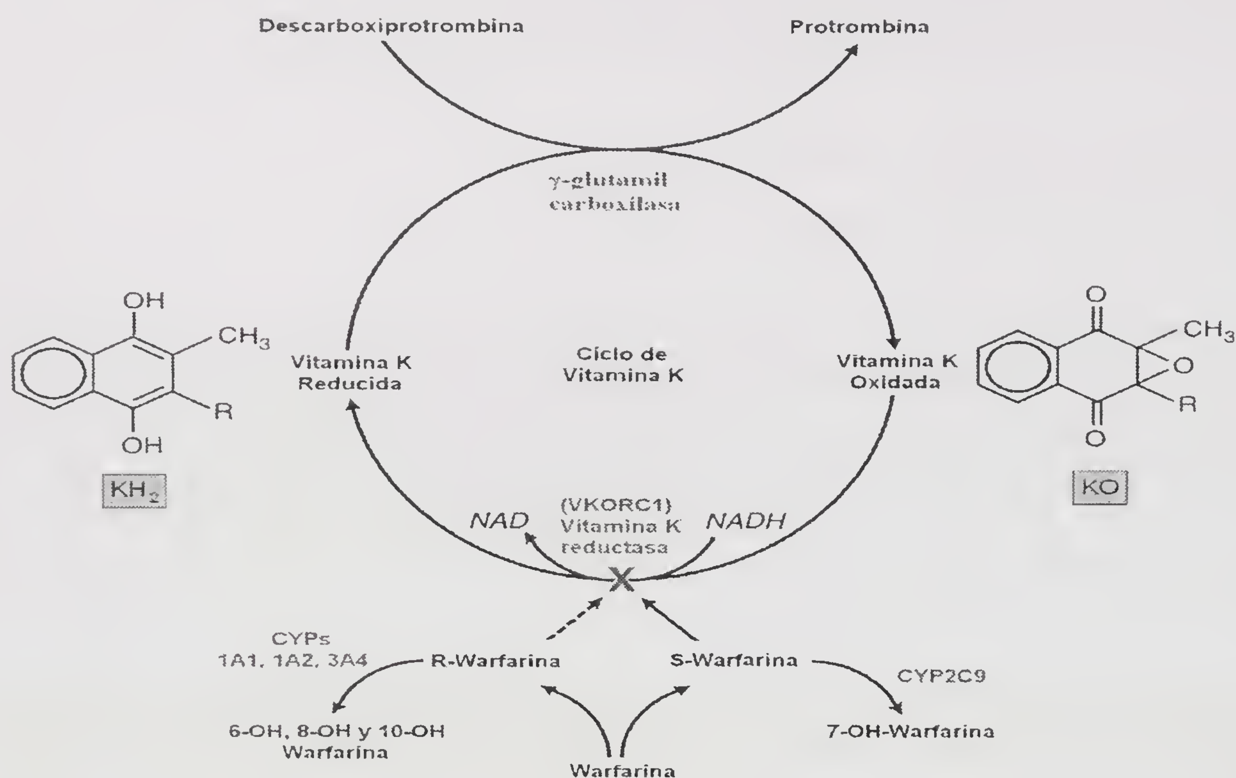



**Figura 3.** Ciclo de la vitamina K: γ-glutamil carboxilación de proteínas vitamina k dependientes.

Existe un camino metabólico secundario que puede convertir a la vitamina K en el correspondiente derivado hidroquinona por una segunda reductasa, denominada DT-diaforasa. Esta enzima requiere altas concentraciones de vitamina K y es menos sensible a las drogas cumarínicas. Posiblemente, los efectos obtenidos con altas dosis de vitamina K revirtiendo, a su vez, los efectos de altas dosis de anticoagulantes orales dependan de este camino enzimático.

Las dosis terapéuticas de Warfarina o de acenocumarol producen una disminución de aproximadamente 30% a 50% de la cantidad total de cada uno de los factores de coagulación vitamina K dependientes producida por el hígado. Consecuentemente, un porcentaje significativo de las moléculas secretadas por el hígado no son carboxiladas presentando, en su conjunto, una disminución de la actividad biológica procoagulante. Los anticoagulantes orales no tienen efecto sobre la actividad de las moléculas carboxiladas que se encuentran en circulación. Por lo tanto, luego de iniciada la terapia con anticoagulantes orales, el tiempo requerido para alcanzar un nuevo estado de equilibrio de cada uno de los factores de la coagulación depende de la velocidad de eliminación de cada uno de ellos. La vida media plasmática de eliminación de los factores de la coagulación más relevantes es[5]:

- Factor VII. 5-6 horas
- Factor IX. 24 horas
- Factor X. 36 horas
- Factor II. 50 horas
- Proteína C. 8 horas
- Proteína S. 30 horas

La prolongada vida media de algunos factores de la coagulación explica la necesidad de que pasen varios días luego de iniciado el tratamiento anticoagulante para alcanzar un efecto antitrombótico total para la dosis aplicada. No obstante, el tiempo de protrombina (TP) se prolonga rápidamente luego de la administración de los anticoagulantes orales debido a la corta vida media del factor VII (aproximadamente. 5 horas).

**Comentario.**

Teniendo en cuenta que el acenocumarol presenta una vida media de eliminación de 8 horas a 11 horas y que se recomienda su administración en una sola toma diaria. los niveles estables en plasma de este agente se alcanzan luego de 4 vidas medias (aproximadamente, luego de la tercera toma) y con un valor pico que no supera el 30% del de la primera dosis. Luego de alcanzar este estado de equilibrio, las concentraciones de acenocumarol aumentan luego de su administración oral alcanzando valores máximos idénticos cada día que luego caen durante el transcurso de las 24 horas del intervalo interdosis hasta llegar al valor mínimo inmediatamente antes de la nueva administración. Luego de las primeras 12 horas de la administración diaria la concentración plasmática baja a la mitad de la concentración pico y entre este tiempo y el de la nueva toma las concentraciones progresivamente caen hasta llegar a un 25% de la concentración pico antes de la nueva toma. Esta variabilidad de los niveles de concentraciones plasmáticas durante el intervalo interdosis, en relación a la corta vida media del acenocumarol, constituye una desventaja para su uso en la terapéutica anticoagulante crónica, debido a que la extensión de la inhibición de la síntesis de los factores de coagulación vitamina K dependiente fluctuará, paralelamente a la variación del contenido corporal del acenocumarol durante el mencionado intervalo interdosis. La desventaja terapéutica del acenocumarol depende fundamentalmente de las fluctuaciones de los niveles plasmáticos del factor VII de la coagulación, debido a la corta vida media plasmática de eliminación de este factor de aproximadamente 5 horas[17,18,19]. Es probable que en cada uno de los días de un tratamiento prolongado con acenocumarol, el paciente presente niveles plasmáticos cercanos a los normales del factor VII durante las últimas horas previas a la siguiente dosis, con riesgo de fenómenos trombóticos. Por otro lado, para evitar este riesgo se necesitan dosis mayores que, a su vez, inducen un incremento del riesgo opuesto, es decir de fenómenos hemorrágicos. Empleando acenocumarol se han detectado fluctuaciones en el efecto anticoagulante luego de su administración en una única dosis diaria, promoviendo la sugerencia de emplear al acenocumarol en una dosificación con intervalos de 12 horas[17]. Por otro lado, en función de dichas fluctuaciones con el empleo de acenocumarol y el probable incremento en el riesgo de sangrado o trombosis recurrente, diversos autores han recomendado el empleo de un anticoagulante oral que presente una vida media plasmática de 24 horas o mayor en la terapia crónica con el objeto de obtener un efecto anticoagulante más estable[20,21]. De todas maneras, esta apreciación teórica que considera a un anticoagulante de vida media corta (acenocumarol) como un agente de mayor inestabilidad en su efecto anticoagulante durante el tratamiento crónico en relación a otros de vida media más prolongada (la warfarina o el fenprocumon), los ensayos clínicos y otras publicaciones no han podido demostrar fehacientemente diferencias en el nivel de riesgos producto de la probable inestabilidad mencionada[22,23,24].

**Advertencias**

- **Riesgo de hemorragia.** La warfarina y el acenocumarol pueden causar sangrado de gran magnitud y eventualmente provocar la muerte del paciente[25]. Se exige en todos los pacientes tratados ejecutar un monitoreo regular del RIN (Cociente o Razón Internacional Normalizada).

RIN: este índice se utiliza para el monitoreo de la terapia con anticoagulantes orales y consiste en tomar una muestra de sangre 8 horas a 14 horas después de la última dosis del anticoagulante oral, y determinar el Tiempo de Protrombina (PT) junto con el PT de una muestra control de plasma normal. El RIN es la proporción o cociente del tiempo de protrombina del paciente versus el de una muestra de referencia (control normal), elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado[5,26].

$$RIN = \left(\frac{\mathbf{PT}_{paciente}}{PT_{referencia}}\right)^{ISI}$$

RIN: Razon Internacional Normalizada

ISI: Indice de Sensibilidad Internacional

Cada fabricante asigna un valor de ISI para cualquier factor tisular que fabrica. El valor ISI indica cómo un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. El ISI está generalmente entre 1.0 y 2,0. Este índice internacional de sensibilidad puede obtenerse con tromboplastinas de tejido de conejo o de cerebro humano. En Estados Unidos se utiliza habitualmente tromboplastina de tejido de conejo, la cual es relativamente menos sensible que la de origen humano.

- **Drogas, cambios en la dieta, y otros factores** pueden afectar los niveles de RIN.

**Contraindicaciones**

1- Anestesia troncular o peridural
2- Aneurisma cerebral
3- Aorta disecante
4- Endocarditis bacteriana
5- Discrasias sanguíneas
6- Hemorragia en el Sistema Nervioso Central
7- Preeclampsia, eclampsia, amenaza de aborto
8- Sangrado gastrointestinal, genitourinario, o del tracto respiratorio
9- Tendencia hemorrágica
10- Hipersensibilidad a la warfarina o al acenocumarol, o a cualquier componente de cada producto
11- Hipertensión maligna
12- Pericarditis o derrame pericárdico
13- Embarazo, excepto en mujer embarazada con válvulas cardiacas mecánicas, quien está en alto riesgo de tromboembolismo
14- Punción raquídea y otros procedimientos con riesgo de sangrado incontrolable
15- Cirugía del Sistema Nervioso Central o del ojo, reciente o próxima
16- Cirugía mayor
17- Pacientes sin supervisión o potencialmente no cumplidores del tratamiento

**Precauciones**

1- Anemia; riesgo incrementado de sangrado
2- Sangrado abundante o potencialmente fatal puede ocurrir, especialmente en el primer mes de terapia. Se recomienda monitoreo
3- Enfermedad cerebrovascular
4- Variación genética del CYP2C9 y del VKORC1
5- Terapia anticoagulante prolongada
6- Ancianos (65 años de edad o mayores)
7- Valores de RIN superiores a 4
8- Historia de RIN altamente variable
9- Historia de sangrado gastrointestinal
10- Hipertensión arterial
11- Enfermedad oncológica
12- Insuficiencia renal
13- Traumatismo
14- Embolias ateromatosas y micro embolias de colesterol
15- Diabetes Mellitus
16- Diarrea
17- Cirugía ocular
18- Enfermedad hepática

19- Alteraciones de la flora intestinal
20- Puede ocurrir necrosis y/o gangrena de piel o en otros tejidos
21- Policitemia vera
22- Estado nutricional pobre
23- Mujer embarazada con válvulas cardiacas mecánicas, pues puede producir daño fetal
24- Deficiencia en proteína C o proteína S, hereditaria o adquirida
25- Esteatorrea, puede incrementar los valores de RIN
26- Trombocitopenia inducida por heparina
27- Isquemia, necrosis y gangrena de miembro potencialmente fatal luego de la supresión de heparina
28- Vasculitis
29- Deficiencia en vitamina K
30- Aumento de la ingesta de vitamina K
31- Resistencia hereditaria a warfarina

**Resistencia a warfarina**

Diferentes causas han sido detectadas que pueden promover una falta de respuesta anticoagulante a warfarina luego de la administración de dosis terapéuticas. De esta manera, se requieren dosis diarias de 20mg o superiores de este compuesto para alcanzar valores terapéuticos de RIN. Entre las principales causas detectadas: excesiva ingesta de vitamina K en la dieta o suplementación parenteral y mutaciones en la enzima VKORC1[27,28].

**Indicaciones terapéuticas**

Las tres principales indicaciones terapéuticas de los anticoagulantes orales son[2]:

- Fibrilación auricular
- Tromboembolismo venoso
- Prótesis de válvulas cardíacas

**Fibrilación auricular.** Existe en la literatura médica un inmenso cuerpo de evidencia que demuestra la alta eficacia de la warfarina y del acenocumarol en prevenir el accidente cerebro vascular isquémico (ACV) en pacientes con fibrilación auricular[29]. En este sentido, la eficacia de los anticoagulantes orales alcanza a una reducción del riesgo relativo en tener un ACV del 60%-70%[30,31]. Los valores del rango terapéutico del RIN para esta afección están entre 2.0 - 3.0[31,32].

**Tromboembolismo venoso.** El empleo de anticoagulantes orales en pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar tiene causa doble. En primer lugar, tratar el episodio actual para limitar la extensión del coágulo y así permitir que el sistema fibrinolítico resuelva el mismo, proceso que puede extenderse por aproximadamente 6 semanas. El segundo objetivo de la anticoagulación en el tromboembolismo venoso es la prevención de la recurrencia de trombos. Por esta razón, la anticoagulación necesita mantenerse por un periodo de tiempo más allá del necesario para obtener la resolución del coágulo. Varios factores necesitan ser considerados para decidir sobre la duración apropiada de la anticoagulación[33,34]. En este sentido, existen diferentes guías terapéuticas con recomendaciones, pero de todas maneras se recomienda considerar el cociente riesgo beneficio para cada uno de los pacientes[32].

**Prótesis de válvulas cardíacas.** En los pacientes con válvulas cardíacas protésicas el objetivo de la anticoagulación es la prevención de la trombosis de la válvula mecánica y la consecuente embolización sistémica. El riesgo de embolismo severo sin terapia antitrombótica alcanza valores de aproximadamente 4 por 100 pacientes por año[35,36,37]. Este riesgo se reduce a aproximadamente 1 por 100 pacientes por año con la ad-

ministración de anticoagulantes orales[35,36]. Por lo tanto, los pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas necesitan ser anticoagulados indefinidamente. Los valores de RIN considerados terapéuticos en estos pacientes tienen un rango de 2.0 – 3.0 en la ausencia de otros factores de riesgo para trombosis (fibrilación auricular, embolismo previo y baja fracción de eyección de ventrículo izquierdo)[38]. Cuando existen factores de riesgo el rango de RIN recomendado es de 2.5 - 3.5[32,37].

**Comentario**

La eficacia terapéutica, tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, de los anticoagulantes orales warfarina y acenocumarol son equivalentes. Esto está ampliamente demostrado en múltiples publicaciones clínicas[39]. La eficacia terapéutica de estos agentes depende de la intensidad de la anticoagulación alcanzada para cada situación clínica. La intensidad de la anticoagulación depende de los valores de RIN obtenidos en cada paciente. Los valores de RIN deben encontrarse dentro de los rangos predeterminados y correspondientes a las distintas patologías a tratar. Empleando tanto warfarina como acenocumarol un determinado valor de RIN obtenido genera una idéntica intensidad de anticoagulación con cada agente y por ende una misma eficacia terapéutica.

**Reacciones adversas**

- **Hemorragia.** La sobreanticoagulación, con o sin hemorragia, representa uno de los efectos colaterales más frecuentes en la terapéutica con antagonistas de la vitamina K1[25,37,40,41,42,43,44,45,46]. El manejo de esta complicación necesita ser individualizado en cada paciente basado en la presencia o ausencia de hemorragia y la severidad de la misma, así como en el grado de elevación del RIN[46]. Los pacientes que no sangran tratados con Warfarina o con Acenocumarol pueden ser manejados solamente suspendiendo el anticoagulante sin la necesidad de la administración de bajas dosis de vitamina K1[47]. Ha sido últimamente demostrado que en pacientes tratados con warfarina y sin hemorragia y con valores de RIN de 4.5 – 10 el tratamiento con vitamina K1 o placebo no demuestra diferencias en hemorragias u otras complicaciones posteriores[42,48]. Los pacientes tratados con warfarina o acenocumarol con valores de RIN superiores a 10 y sin hemorragia pueden ser tratados con vitamina K1 por vía oral. Por otro lado, la administración de vitamina K1 es crucial para revertir el efecto anticoagulante de la warfarina o del acenocumarol en pacientes con hemorragia[49]. La vitamina K1 puede administrarse por vía oral o por vía intravenosa. En pacientes tratados con warfarina, luego de la administración intravenosa de la vitamina K1, aproximadamente a las 2 horas los valores de RIN caen y son completamente normalizados dentro de las 12 horas - 16 horas, mientras que después de la administración oral se necesitan 24 horas para normalizar los valores de RIN. El retardo en la aparición de los efectos de la vitamina K1 es debido a que luego del antagonismo farmacológico entre la vitamina K1 y la warfarina, a nivel de la enzima VKORC1, se produce nuevamente la síntesis de todos los factores de la coagulación vitamina K dependiente que deberán ingresar a la sangre y revertir el efecto anticoagulante. En el caso de pacientes tratados con acenocumarol y hemorragia la reversión del efecto anticoagulante con la administración de vitamina K1 presenta una secuencia temporal similar a la descripta para la warfarina. La administración de vitamina K1 por vía intravenosa puede desencadenar reacciones anafilácticas. En casos de hemorragias severas la corrección inmediata de los valores de RIN es mandatoria y puede ser obtenida por la administración intravenosa de un complejo conteniendo los factores de coagulación vitamina K dependientes[1,42].

Diversos factores tienen influencia en la frecuencia de hemorragia durante el tratamiento con warfarina o acenocumarol destacándose los siguientes[1]:

- Rango de los valores de RIN. El factor más importante en el riesgo de sangrado es la intensidad de la terapia anticoagulante[45,47]. Existe abundante documentación que indica que la probabilidad de sangrado aumenta abruptamente en la medida que aumentan los valores de RIN. Los estudios indican que

en los pacientes con valores de RIN superiores a 3.0, la incidencia de hemorragia severa es el doble con respecto a los pacientes con valores de RIN 2.0 – 3.0.

- Etapa inicial de la terapéutica o durante tratamientos prolongados.

- Cuadro nosológico que determinó la prescripción del anticoagulante.

- Factores de riesgo individuales[45].

- Calidad del manejo de la dosis.

- Lesiones ocultas. En presencia de un cuadro hemorrágico, especialmente de origen gastrointestinal o del tracto urinario, la presencia de una lesión oculta subyacente debe tenerse en consideración, debido a que las mismas pueden ser responsables y favorecer la pérdida de sangre.

- Historia de sangrado. Existe una amplia documentación que indica una disminución de los requerimientos en las dosis terapéuticas de Warfarina a medida que se incrementa la edad de los pacientes como consecuencia de una disminución de los reservorios tisulares de vitamina K (fundamentalmente hepáticos) y una disminución de las concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación dependientes de vitamina K.

- Edad avanzada. Los pacientes gerontes tienen un riesgo aumentado de hemorragia que es aproximadamente el doble al de los pacientes más jóvenes y el riesgo relativo de hemorragia intracraneal es de 2.5 en pacientes mayores a 85 años comparados con pacientes de entre 70 y 74 años de edad[29,43,45]. En la publicación de Palareti y colaboradores, con el uso de anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol), se observa que los pacientes ancianos presentan una mayor frecuencia de sangrado intracraneal y de eventos trombóticos fatales en relación a los pacientes más jóvenes. Además, estos autores no encuentran diferencias significativas en la producción de hemorragia entre ambos compuestos mencionados. Similares eventos de sangrado para ambas drogas han sido establecidos en diferentes reportes, indicando que desde el punto de vista del principal riesgo en el empleo de estos compuestos, como es el desencadenamiento de hemorragias, las diferencias entre la warfarina y el acenocumarol no son de relevancia en la práctica clínica.

- Comorbilidades. Insuficiencia hepática. La disminución de la función hepática potencia la respuesta a Warfarina por disminuir la síntesis de factores de la coagulación[45]. Hipertiroidismo y estados hipermetabólicos por fiebre. En estos pacientes se observa un incremento en la respuesta a Warfarina, probablemente por un mayor catabolismo de los factores de coagulación. Supresión de tabaco. En pacientes fumadores tratados con Warfarina que inician un programa para dejar de fumar se puede observar una potenciación de los efectos de Warfarina. Probablemente, este fenómeno es consecuencia de la inducción enzimática del CYP1A2 provocada por ciertos componentes del humo del tabaco y que luego de la abstinencia de fumar la disminución de la cantidad de enzimas determina que la warfarina sufra una disminución de la metabolización de su R-isómero. Insuficiencia cardíaca. En pacientes tratados con Warfarina la presencia de un cuadro de insuficiencia cardíaca puede incrementar la respuesta terapéutica del anticoagulante, probablemente como consecuencia de la congestión hepática que induce una disminución del metabolismo de la Warfarina. Insuficiencia renal. Los cuadros terminales de insuficiencia renal se asocian con una actividad reducida del CYP2C9 (la vía metabólica del principal derivado de la warfarina, el S-isómero) que promueve una potenciación de los efectos del anticoagulante.

- Tratamientos concomitantes (fundamentalmente drogas con propiedades antiagregantes plaquetarias). La coadministración de medicamentos que afectan tanto el sistema de coagulación como la función

plaquetaria constituye un factor de riesgo de hemorragia muy importante[44]. La asociación de aspirina con warfarina aumenta el riesgo relativo de hemorragia severa aproximadamente 2.5. Además, la asociación con aspirina y o clopidogrel aumenta significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta. También, se observa este fenómeno con el empleo asociado de agente antiinflamatorios no esteroideos. Es importante destacar que este riesgo no es significativamente menor cuando se emplean inhibidores selectivos de la COX-2.

**Comentario**

La intensidad de la anticoagulación obtenida para una determinada dosis, tanto de warfarina como de acenocumarol, es variable y a veces de múltiples causas. En relación al grado de estabilidad en la intensidad de la anticoagulación obtenida durante cada día de tratamiento (ver comentario, página 7) un numero significativo de expertos consideran a la warfarina como el tratamiento anticoagulante mas estable cuando se lo compara al del acenocumarol. No obstante debe mencionarse la existencia de publicaciones que no confirman este concepto[22].

- **Efectos durante el embarazo.** La administración de los anticoagulantes orales warfarina o acenocumarol ha producido efectos deletéreos durante el embarazo causando defectos en el nacimiento y abortos. Se han reportado anormalidades en el Sistema Nervioso Central cuando estos fármacos han sido administrados durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo. Estos fármacos presentan un riesgo durante el embarazo clasificado por la FDA como de clase D: Drogas que han causado, o son sospechosas de causar, o se espera que causen, un aumento en la incidencia de malformaciones o de daño irreversible en fetos humanos. Además, hemorragia fetal o neonatal puede ocurrir, aun en pacientes con valores de RIN en el rango terapéutico.

- **Necrosis cutánea.** Es una reacción adversa muy infrecuente descripta típicamente en las extremidades que involucra una amplia trombosis de la microvasculatura, pudiendo desencadenar procesos necróticos que ocasionalmente terminan en la amputación del miembro.

- **Miscelánea.** Muy infrecuentes reacciones a estos fármacos incluyen: síndrome de dedo púrpura, alopecia, náuseas, diarrea, calambres abdominales, anorexia, urticaria, dermatitis, fiebre.

Interacciones Farmacológicas

**Introducción**

La warfarina y el acenocumarol pueden potencialmente interactuar con un gran número de drogas[1,4,43]. Las interacciones generalmente caen bajo dos categorías: Farmacocinéticas o Farmacodinámicas. Es importante destacar que las interacciones farmacocinéticas resultan en un cambio del RIN y por lo tanto son fácilmente monitoreadas. Una situación diferente se observa con interacciones farmacodinámicas donde un paciente puede sufrir un cuadro hemorrágico sin un cambio significativo en el RIN.

Los eventos adversos relacionados al cuidado de la salud constituyen un problema muy importante en todo el mundo. En los Estados Unidos mueren aproximadamente 100.000 personas por año debido a incidentes médicos[50]. Los eventos adversos de origen medicamentoso pueden ser responsables de admisiones hospitalarias con un significativo impacto social y económico. Las interacciones farmacológicas en particular son consideradas como un ejemplo de eventos adversos farmacológicos predecibles y manejables. En las poblaciones gerontes las co-morbilidades y la polifarmacia incrementan su prevalencia y se asocian a un mayor riesgo de potenciales interacciones farmacológicas.

La eficacia con el empleo de warfarina o con acenocumarol está altamente comprobada en prevenir y tratar eventos tromboembólicos, pero sus administraciones son ampliamente conocidas asociarse con frecuen-

tes y potencialmente graves interacciones farmacológicas o con ciertos alimentos. Ambos anticoagulantes orales han sido implicados en la mayoría de los casos de sangrado gastrointestinal como evento adverso de interacciones farmacológicas. El manejo médico de los pacientes bajo terapia anticoagulante es un desafío debido al estrecho rango terapéutico de estos fármacos, la amplia variabilidad en la dosis respuesta, y en la necesidad para un frecuente monitoreo de la RIN. De esta manera, se entiende que los pacientes anticoagulados de manera subóptima presentan riesgo de trombosis, mientras que los pacientes que están sobreanticoagulados están en riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Tanto la warfarina como el acenocumarol tienen una alta unión a las proteínas del plasma y esto favorece la génesis de interacciones farmacológicas provocadas por el desplazamiento de los anticoagulantes de su ligadura proteica y el consecuente aumento del efecto hipoprotrombinémico. A modo de ejemplo hipotético, si durante el tratamiento con anticoagulantes orales se instala la administración de otro fármaco que reduce la unión a las proteínas plasmáticas de los mismos a sólo el 97% se produce un incremento de los anticoagulantes libres en plasma a un 3%. Aparentemente, esto significa un pequeño cambio en el estado de equilibrio, pero representa un incremento de 3 veces las concentraciones en sangre farmacológicamente activas (droga libre en plasma) de los anticoagulantes mencionados, promoviendo un incremento significativo del riesgo de un episodio hemorrágico gastrointestinal o de otro tipo (equimosis, sangrado gingival, etc.).

**Interacciones Farmacocinéticas**

**Reducción de la absorción intestinal.**

- Colestiramina

**Competencia en la unión a proteínas plasmáticas.** Diferentes fármacos con alta afinidad a la albumina plasmática pueden competir y desplazar de su unión a los anticoagulantes orales[45,51].

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Hipoglucemiantes orales
- Fibratos

**Inhibidores del CYP2C9.** Estos fármacos pueden producir un aumento en los valores del RIN[19,32].

- Metronidazol
- Trimetoprima / Sulfametoxazol
- Sulfinpirazona
- Paroxetina (antidepresivo)
- Disulfiram
- Efavirenz (antiretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido que además inhibe al CYP2C19 y al CYP2B6)

**Inhibidores de los CYP2C9 y CYP3A4.** Estos fármacos pueden producir un incremento marcado en los valores del RIN.

- Amiodarona (antiarrítmico)
- Fluvoxamina (antidepresivo)[52]
- Fluoxetina (antidepresivo)[52]

**Inhibidores del CYP3A4.** Existen múltiples fármacos inhibidores de esta isoenzima que pueden disminuir

el metabolismo del R-isómero de la warfarina y provocar un modesto incremento en sus concentraciones plasmáticas. El acenocumarol no sufre la acción enzimática del CYP3A4.

**Inductores enzimáticos.** Estos fármacos incrementan el metabolismo de la warfarina o del acenocumarol pudiendo disminuir su efecto anticoagulante[16,19].

- Barbitúricos (CYP1A2. CYP2B6; warfarina y acenocumarol)
- Rifampicina (CYP2C9,CYP2C8. CYP2B6; warfarina y acenocumarol)
- Carbamazepina (CYP3A4; warfarina)
- Griseofulvina (warfarina)
- Aminoglutetimida (warfarina y acenocumarol)
- Nafcilina (warfarina)
- Dicloxacilina (warfarina)
- Nevirapina (antiretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido)(CYP3A4; warfarina)
- Lopinavir / Ritonavir (antiretrovirales inhibidores de proteasa)(warfarina y acenocumarol)
- Nelfinavir (antiretroviral inhibidor de proteasa)(warfarina y acenocumarol)
- Ritonavir (antiretroviral inhibidor de proteasa)(warfarina y acenocumarol)
- Etanol (consumo prolongado; la ingestión aguda de grandes cantidades de vino tuvo poca influencia sobre el tiempo de protrombina en voluntarios sanos a quienes se les administro warfarina)(warfarina)

**Interacciones Farmacodinámicas**

Es importante indicar que las interacciones farmacodinámicas no necesariamente se acompañan con un cambio en los valores de RIN.

**Eliminación de flora bacteriana intestinal.** Los antibióticos y algunos quimioterápicos antimicrobianos pueden afectar la flora bacteriana intestinal reduciendo la cantidad de vitamina K producida por las bacterias intestinales, aumentando el efecto de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K como la Warfarina y el Acenocumarol. Diferentes publicaciones indican que a aunque los médicos tienden a disminuir la prescripción de antimicrobianos de alto riesgo a los pacientes anticoagulados con Warfarina o Acenocumarol, la incidencia de la co-prescripción permanece alta. Los antimicrobianos considerados de alto riesgo para la interacción con Warfarina son[19]:

- Trimetoprima / Sulfametoxazol (además, esta asociación inhibe fuertemente al CYP2C9)
- Levofloxacina
- Ciprofloxacina
- Metronidazol (además, es un fuerte inhibidor del CYP2C9)
- Fluconazol
- Cefalosporinas de segunda y tercera generación

**Incremento del metabolismo de los factores de coagulación.** Este efecto potencia el efecto de los anticoagulantes[19].

- Tiroxina

**Potenciación del efecto anticoagulante de la Warfarina por mecanismo desconocido.**

- Clofibrate
- Salicilatos en dosis superiores a 1.5 gramos por día
- Paracetamol (se postula la inhibición de la enzima epoxidoreductasa denominada VKOR)

- Eritromicina
- Esteroides anabólicos

**Efecto anticoagulante aditivo.**

- Heparinas
- Drogas con efecto antiagregante plaquetario (aspirina, clopidogrel, ticlopidina quien tiene, además, un efecto inhibidor del CYP1A2, penicilinas en altas dosis, moxalactam, antiinflamatorios no esteroideos)[32]

**Interacciones con suplementos nutricionales, productos herbarios y alimentos**

En los pacientes tratados con Warfarina la ingesta de suplementos nutricionales y productos herbarios constituye un verdadero problema sobretodo en función de la falta de información de los pacientes al médico así como la falta de un adecuado cuestionario del médico a estos pacientes. Por otro lado, la información detallada de los contenidos de tales productos es escasa y los reportes de interacciones son en general anecdóticos y con poca sustanciación. No obstante, se puede afirmar que la administración conjunta de Warfarina con ginkgo, ginger o coenzima Q10 no modifica la farmacocinética ni la farmacodinamia del anticoagulante, mientras que productos tales como él té verde con un alto contenido de vitamina K, reducen el efecto anticoagulante de la Warfarina.

Los pacientes tratados crónicamente con warfarina son sensibles a las fluctuaciones de los niveles tisulares de la vitamina K de origen dietético, proveniente fundamentalmente de las filoquinonas vegetales. La filoquinona constituye la denominada vitamina K1 (las menanquinonas son sintetizadas por las bacterias intestinales y constituyen la vitamina K2) y se encuentra en vegetales de hojas verdes y en ciertos aceites vegetales. Los reservorios corporales de vitamina K están principalmente en el hígado, donde el recambio (turnover) es rápido, observándose su depleción luego de pocos días de restricción en la ingesta. Muchos pacientes tratados con warfarina son depletados de vitamina K como consecuencia de las instrucciones rutinarias para restringir la ingesta de vitamina K con la idea de obtener una respuesta terapéutica anticoagulante óptima. En estos pacientes pequeños cambios en la ingesta de vitamina K pueden producir variaciones en la respuesta a warfarina. Actualmente, este enfoque restrictivo de la ingesta de vitamina K se considera inadecuado y se recomienda advertir a los pacientes que iniciarán un tratamiento con warfarina que deberán mantener sus patrones usuales de dieta y reportar cualquier cambio planeado en la misma o en el uso de suplementos multivitamínicos.

REFERENCIAS

1. Quintero-González, Jesús A. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. Invest. Clin. 2010; 51(2): 269-287.
2. Hayan Moualla, David García. Vitamin K Antagonists – Current Concepts and Challenges. Thrombosis Research 2011; 128: 210-215.
3. Maarten Beinema, Jacobus R. B. J. Brouwers, Tom Schalekamp, Bob Wilffert. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Trhomb Haemost. 2008; 100: 1052-1057.
4. Uler M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. Clin Pharmacokinet. 2005; 44(12): 1227-1246.
5. Goodman & Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelve edition. 2010. Ed. Laurence L. Brunton. Chapter 30: Blood Coagulation and Anticoagulation, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. Mc-Graw-Hill.
6. Rettie AE, Wienkers LC, González FJ, et al. Impaired (S)-warfarin metabolism Catalyzed by the R144C

allelic variant of CYP2C9. Pharmacogenetics 1994; 4: 39-42.
7. Rane A. Lindh JD. Pharmacogenetics of anticoagulants. Human Genomics and Proteomics. 2010 doi:10.4061/2010/754919.
8. Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the CYP2C9*2allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase. Pharmacogenetics 1997; 7: 203-210.
9. Haining RL. Hunter AP. Veronese ME, et al. Allelic variants of human cytochrome P4502C9: baculovirus mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild type and 1359L mutant forms. Arch Biochem Biophys 1996; 333: 447-458.
10. Verstuyft, Céline; Morin, Sandrine; Robert, Annie; Loriot, Marie Anne; Beaune, Philippe; Jaillon, Patrice; Becquemont, Laurent. Early acenocoumarol overanticoagulation among cytochrome P450 2C9 poor metabolizers. Pharmacogenetics 2001; 11: 735-737.
11. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Klein TE. Altman RB. Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med. 2009 Feb 19; 360(8): 753-764.
12. Martina Telchert, Mark Eijgelsheim, Fernando Rivadenerira. et al. A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. Hum. Mol. Genet. (2009) 18 (19): 3758-3768.
13. Maria O. Esmerian, Zahi Mitri, Mohammad-Zuheir Habba, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms on Warfarin and Acenocoumarol in a Sample of Lebanese People. J Clin Pharmacol October 2011 51: 1418-1428.
14. J Godbillon, J Richard. A Gerardin, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. Br J Clin Pharmacol 1981; 12: 621-629.
15. Thijssen HHW & Baars LG. Active metabolites of acenocoumarol: do they contribute to the therapeutic effect? Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 491-496
16. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119: 8-21s.
17. Fiessinger JN. Vitoux JF. Roncato M. et al: Variations of prothrombin time, factor VII and protein C with a single daily dose of acenocoumarol. Haemostasis 1989; 19: 138-141.
18. Thijssen HHW, Hamulyak K, & Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokynetics-response relationship. Thromb Haemost 1988; 60: 35-38.
19. Stephan D. Fihn, Alain A. P. Gadisseur, Edwin Pasterkamp, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulants therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. Trhomb Haemost 2003; 90: 260-266.
20. Silvy Laporte, Sara Quenet, Andréa Buchmüller-Cordier, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. Thromb Haemost 2003; 89: 458-467.
21. Anetta Undas, Mariola Cieśla Dul, Marek Żółciński, Wiesława Tracz. Switching from acenocoumarol to warfarin in patients with unstable anticoagulation and its effect on anticoagulation control. Pol Arch Med Wewn. 2009; 119(6): 360-365.
22. Aida Kulo. Jasna Kusturica. Elvedina Kapić, et al. Better stability of acenocoumarol compared to warfarin treatment in one year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj Kantona 2011; 8(1): 9-14.
23. Doris Barcellona, Maria LuigiaVannini. Lara Fenu, et al. Warfarin or Acenocoumarol:Which Is better in the Management of Oral Anticoagulants. Thromb Haemost 1998; 80: 899-902.
24. Oliva Berini, Elvira; Galán Álvarez, Pilar; Pacheco Onrubia, Ana María. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. Med Clin (Barc). 2008; 13103: 96-97.
25. Gualtiero Palareti; Benilde Cosmi. Bleeding with anticoagulation therapy –Who is at risk, and how best to identify such patients. Thromb Haemost 2009; 102: 268-278.
26. Llau Juan V. Ferrandis Raquel. López Forte Cristina. Antiagregantes y anticoagulantes: manejo del paciente quirúrgico anticoagulado. Cir Esp. 2009; 85 (supl 1): 7-14.
27. Lurie Y. Loebstein R, Kurnik D, et al. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics.

Br J Clin Pharmacol 2010: Aug 70(2): 164-170.
28. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004: 427: 537-541.
29. Joan-CarlcsTrullas-Vila, Josep Bisbe-Company, Adriana Freitas-Ramírez, et al. Ten-year experience with acenocoumarol treatment in an ambulatory cohort of Spanish patients. J Thromb Thrombolysis 2009; 28: 436-443.
30. Hart GH, Pearce LA, Aguilar MI. Meta Analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-867.
31. Singer D.E, Chang Y, Fang M.C, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009; 151: 297-305.
32. Tadros R, Shakib S. Warfarin. Indications, risks and drug interactions. Aust Fam Physician. 2010: Jul 39(7): 476-479.
33. Keeling D, Trevor B. Campbell T, et al. Guideliness on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol 2011: 151: 311-324.
34. Sergio Siragusa, Alessandra Malato, Giorgia Saccullo, et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs:The extended DACUS study. Am J Haematol 2003: 89: 458-467.
35. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. Circulation 1994; 89: 635-641.
36. Salem D, O´Gara P, Madias C, Pauker S. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guideliness. 8th edition. Chest 2008: 133: 593-629s.
37. Raffaele De Caterina, Steen Husted, Lars Wallentin, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J 2007; 28: 880-913.
38. Isabelle Mahe´, Anne-Sophie Grenard, Nathalie Joyeux, et al. Management of Oral Anticoagulant in Clinical Practice: A Retrospective Study of 187 Patients. J Gerontol 2004: 59A(12): 1339-1342.
39. Mismetti S, Laporte P, Zufferey M, et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2004; 2: 1058-1070.
40. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulation therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. JAMA 1999 Dec 1; 282(21): 2058-2067.
41. Vittorio Pengo, Cristina Legnani, Franco Noventa, Gualtiero Palareti. Oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A multicenter inception cohort study. Thromb Haemost 2001; 85: 418-422.
42. Levi M, Eerenberg E, Kanphuisen P. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. J Thromb Haemost 2001; 9: 1705-1712.
43. Eric Pautas, Isabelle Gouin-Thibault, Matthieu Debray, et al. Haemorraghic complications of vitamin K antagonists in the elderly. Risk factors and management. Drugs Aging 2006: 23(1): 13-25.
44. Deirdre A. Lane, Pieter W Kamphuisen, Pascal Minini, et al. Bleeding risk in patients with atrial fibrillation. The AMADEUS Study. Chest 2011; 140(1): 146-155.
45. Gualtiero Palareti, Nicoletta Leali, Sergio Coccheri, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348: 423-428.
46. Mark N. Levine, Gary Raskob, Rebecca J. Beyth, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3_suppl): 287S-310S.
47. Francesco Dentali, Walter Ageno. Management of coumarin-associated coagulopathy in the non-bleeding patient: a systematic review. Haematologica 2004; 89: 857-862.
48. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. Ann Intern Med 2009; 150: 293–300.
49. Kent J. DeZee, William T. Shimeall, Kevin M. Douglas, et al. Treatment of Excessive Anticoagulation With Phytonadione (Vitamin K). A Meta-analysis. Arch Intern Med 2006; 166: 391-397.
50. Martins M, Paula P, Carlos S, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists

provided by the information sources. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 1301-1308.
51. Stockley´s Drug Interaction. Ninth edition, 2010. Ed Karen Baxter. Pharmaceutical Press.
52. Ashwini Nadkami, Mark A. Oldman. Mark Howard. Isidore Berenbaum. Drug-Drug interactions between warfarin and psychotropycs: Updated review of the literature. Pharmacotherapy 2012; 32(10): 932-942.

## EX DIRECTORES DE LOS ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA (*)

Ing. Pedro Pico
Ing. Luis A. Huergo
Dr. Carlos Berg
Dr. Estanislao S. Zeballos
Ing. Eduardo Aguirre
Ing. Carlos Bunge
Dr. Angel Gallardo
Dr. Félix F. Outes
Dr. Horacio Damianovich
Ing. Julio R. Castiñeiras
Ing. Emilio Rebuelto
Ing. José S. Gandolfo
C. de Nav. Emilio L. Díaz
Dr. Pedro Cattáneo
Ing. Guillermo White
Dr. Valentín Balbín
Ing. Luis A. Viglione
Dr. Carlos María Morales
Ing. Jorge Duclout
Ing. Miguel Iturbe
Ing. Domingo Nocetti
Ing. Santiago Barabino
Dr. Eduardo Carette
Dr. Claro D. Dassen
Ing. Alberto Urcelay
Dr. Reinaldo Vanossi
Dr. Andrés O. M. Stoppani
Dr. Eduardo A. Castro
Dr. Alfredo Kohn Loncarica

(*) Desde 1876 a 1902: Presidente de la Comisión Redactora.

## PRESIDENTES HONORARIOS DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA

1.- Prof. Dr. Andrés O. STOPPANI. † (1915 - 2003)

2.- Dr. Carlos Pedro BLAQUIER. (1927)

**Gerente General:** Lic. J. M. Lentino

**Secretaria Administrativa:** Sra. Florencia Trigo Moreda

LA REVISTA
ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA
HA SIDO INCLUIDA EN LA BASE DE DATOS

LATINDEX

(Directorio y Catálogo)
www.latindex.unam.mx

## Sociedad Científica Argentina

Planificación de Cursos 2013

- **Prevención y restauración de daños en los materiales pétreos** - Curso de capacitación para profesionales y técnicos - Coordinación Dr. Sellés Martínez
- **El diseño de las revistas de popularización de la Ciencia** - MASSOLO, Fabio.
- **Ciencia y Arte en la reconstrucción paleontológica** - GÓMEZ, José Luis.
- **Ser artista y científico. Una experiencia personal** - VAN ESSO, Miguel.
- **La Ciencia al servicio del Arte** - SIRACUSANO, Gabriela.
- **Una mirada artística sobre la Ciencia** ANTICH, Alicia.
- **El papel del Arte en una institución científica, el Instituto Antártico Argentino** - JUAN, Andrea.
- **La Ciencia vista por el Arte** - SMULEVICI, Susana.
- **Ciencia, Arte ... y Educación** - SELLÉS-MARTÍNEZ, José.
- **Ciclo: Por Amor al Arte y a la Ciencia a cargo del Dr. Jose Sellés Martinez**
  - **Ciencia y Arte en la Alhambra** - Materiales y diseños dela obra cumbre del arte nazarí.
  - **Los volcanes, una erupción de Arte** - Las erupciones y los volcanes vistos por los artistas.
  - **Roma, ciudad de piedras** - Todos los mármoles y granitos del mundo antiguo en una sola ciudad.
  - **Una escultura llamada Tierra** - Materiales y procesos del modelado natural del paisaje y su representación artística.
  - **¡Caracoles, qué divertido!** - Curiosidades y obras decorativas realizadas con conchillas de caracoles desde la prehistoria hasta nuestros días.
- **La Poesía de Jorge Luis Borges** – Dr. Roberto Yahni

ABIERTA LA INSCRIPCIÓN

Se entregan certificados de asistencia
en todos los cursos.

INSCRIPCIONES

Av. Santa Fe 1145 Ciudad de Buenos Aires

Más información: Te. 4816-4745/4816-5406
Email: cursos@cientifica.org.ar
www.cientifica.org.ar

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Las siguientes *Instrucciones para los autores* constituyen el reglamento de publicaciones de los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFÍCA ARGENTINA.

### 1) Generales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFCA ARGENTINA constituyen una revista multidisciplinaria, fundada en 1876, que considera para su publicación trabajos de cualquier área de la ciencia.

Los originales deben ser enviados al director, a Av. Santa Fe 1145. Buenos Aires. CP.:1059, República Argentina, en tres copias en papel, a dos espacios, tamaño carta, acompañados de su correspondiente disquete. Los disquetes deberán estar rotulados con el nombre del autor o del primer autor si son varios haciendo constar el sistema computacional usado para grabar el mismo, el tipo y versión del procesador utilizado y nombres de los archivos.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus originales. Dicha notificación no implica la aceptación del trabajo. Los originales son enviados a uno o más 'arbitros. quienes asesoran al director y a la comisión de redacción acerca de la aceptación, rechazo o sugerencia de modificaciones. La decisión final respecto a la publicación o no del trabajo es solamente responsabilidad del director.

Los originales remitidos para su publicación en los ANALES deben ser inéditos y no hallarse en análisis para su publicación en otra revista o cualquier otro medio editorial.

Todo trabajo aceptado en los ANALES no podrá ser publicado en otro medio gráfico sin previo consentimiento de la dirección.

Los ANALES se reservan el dercho de rechazar sin más trámite a aquellos originales que no se ajusten a las normas expuestas en la presente guia de *Instrucciones para los autores*.

Los ANALES constan de las siguientes secciones:

-artículos de investigación
-notas breves de investigación
-articulos de revisión y/o actualización
-editoriales
-recensiones
-cartas a la dirección
-informaciones del quehacer de la SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA
-informaciones científicas y acádemicas de interés general

Los autores, al remitir sus trabajos, deberán hacer constar la sección, a la que según su juicio, corresponden sus aportes y consignar claramente la dirección postal, teléfono, fax y dirección electrónica (si la tuviere) a la cual se remitirá toda información corceniente al original.

### 2) Originales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA publicarán trabajos escritos en los idiomas: español, francés, inglés y portugués.

Los originales deberán respetar la siguiente estructura:

1ª pagina:

-Título del trabajo: no mayor de veinticinco (25) palabras
-Nómina de los autores, institución o instituciones a la que pertenecen cada uno de ellos.
-Institución en la que se llevó a cabo el trabajo en el caso que difiera de la institución de pertenencia.
-Domicilio postal y electrónico (si lo tuviere)

2ª página:

-Resumen en idioma español de no más de 400 palabras, con su correspondiente traducción al inglés. La traducción al inglés deberá incluir el título del trabajo cuando éste haya sido escrito en español y viceversa, si el trabajo se halla escrito en inglés el resumen en español deberá incluir la traducción del título.
-La inclusión de resumenes en francés y portugués es facultativa de los autores.
-Palabras claves para el registro bibliogáfico e inserción en bases de datos, en español e inglés.

En las páginas siguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aprox. 21 cm x 29cm), dejando 3 cm de márgenes izquierdo, superior e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico Decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar.

Solo se permitirá el empleo del Sistema Internacional de Unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma la información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

**3) Tablas**

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicarán en el texto su ubicación, señalándolo con un lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Solo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y las columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

**4) Ilustraciones**

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponda la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografias solo se podrán enviar en blanco y negro, ya que que no es posible imprimir fotografias en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

**5) Referencias**

Los ANALES adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente. Los libros se indicarán en la lista de referencias citando el/los autor/es, título, edición, editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Solo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabjos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de citas bibliográficas en la lista de referencia:

*Publicación periódica:* A. M. Sierra y F. S. Gonzalez, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

*Libro:* R. A.. Day, How to write and publish a Scientifie paper, Second Edition. ISI Press, Philadelphia, 1983, p 35.

*Capítulo del libro:* Z. Kaszbab, Family Tenebrionodae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Saudi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p3-15.

*Conferencia o Simposio:* A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwait buildings. Proccedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

*Pruebas:* todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la redacción de los ANALES. No se admitirá en forma alguna alteración sustancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de " Nota agregada en la prueba".

ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA

Organo de la Sociedad Científica Argentina.

Revista fundada el 14 de diciembre de 1875, cuyo primer número apareció el 14 de enero de 1876.

Se viene editando continuadamente desde esta fecha.



---

*Editado por:*




*Uruguay 827 - Capital Federal - stms@fibertel.com.ar*

*Buenos Aires, Noviembre 2013*

ISSN 0037-8437

# ANALES

DE LA

# SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

AÑO 2013 - VOLUMEN 250 - Nº 2

SUMARIO